

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ
И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

Витебск, 2020

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»**



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему
медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве пособия
для студентов учреждений высшего образования, обучающихся
по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

Витебск, 2020

УДК 57.083.32:616-097]:615.03(075.8)

ББК 53.15я73+53.11я73

Л 43

Рецензенты:

С.В. Жаворонок – профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор

Кафедра военно-полевой терапии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (начальник кафедры – профессор военно-медицинского факультета, доктор медицинских наук, профессор А.С. Рудой)

Л 43 Лекарственные средства для лечения иммунодефицитных и аллергических болезней: пособие / Д. К. Новиков, П.Д. Новиков, В.В. Янченко, О.В. Ищенко, И.В. Семенова, Н.С. Аляхнович, И.Н. Щурок. – Витебск: ВГМУ, 2020. – 153 с.

ISBN 978-985-580-018-8

В пособии изложены механизмы работы системы иммунитета и лекарственные средства, применяемые для лечения иммунодефицитных и аллергических болезней.

Издание предназначено для студентов медицинских университетов, может быть полезно для слушателей повышения квалификации и переподготовки руководителей и специалистов здравоохранения в соответствии с едиными требованиями государственного образовательного стандарта непрерывного медицинского и фармацевтического образования «Послевузовская профессиональная подготовка» врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров, врачей педиатров участковых, врачей-аллергологов, врачей-иммунологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-косметологов, врачей дермато-венерологов, врачей-специалистов терапевтического и хирургического профиля всех врачей-специалистов, хирургов, врачей стоматологов, врачей-стоматологов-терапевтов, врачей-стоматологов-хирургов, других врачей стоматологического профиля, провизоров – специалистов аптек, преподавателей медицинских университетов.

Утверждено к изданию на заседании Центрального учебно-методического совета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» от 28.09.2019 г., протокол №8.

УДК 57.083.32:616-097]:615.03(075.8)

ББК 53.15я73+53.11я73

ISBN 978-985-580-018-8

© Д. К. Новиков, П.Д. Новиков,
В.В. Янченко, О.В. Ищенко, И.В. Семенова,
Н.С. Аляхнович, И.Н. Щурок, 2020

© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2020

Оглавление

1. Основные понятия иммунологии, иммунитет.....	4
2. Система иммунитета человека: структура, функции	5
3. Аллергия, виды и типы аллергических реакций, аллергены	27
4. Характеристика иммунотерапевтических средств: применение в иммунотерапии иммунодефицитных болезней	34
5. Неспецифическая пассивная подавляющая иммунотерапия.....	59
6. Иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекций.....	65
<i>Осложнения, обусловленные иммунотерапией и иммунопрофилактикой...</i>	<i>85</i>
<i>Поствакцинальные аллергические реакции</i>	<i>86</i>
7. Противоаллергические средства: применение антимедиаторных средств в острый период.....	90
<i>Антигистаминные лекарственные средства.....</i>	<i>90</i>
<i>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</i>	<i>96</i>
<i>Мембраностабилизирующие лекарственные средства.....</i>	<i>97</i>
<i>Глюкокортикостероиды при аллергических заболеваниях.....</i>	<i>98</i>
<i>Бронходилататоры при бронхиальной астме.....</i>	<i>110</i>
<i>Моноклональные антитела, таргетная терапия аллергии</i>	<i>115</i>
8. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы	120
9. Противорецидивная специфическая иммунотерапия.....	123
10. Противорецидивная неспецифическая иммунотерапия	145
11. Профилактика аллергии.....	147
12. Доказательная медицина в практике врача аллерголога-иммунолога	149

1. Основные понятия иммунологии, иммунитет

Иммунология – это наука, изучающая реакции системы иммунитета организма на нарушения постоянства его внутренней среды. Центральными понятиями иммунологии являются **иммунитет, антитела, антигены и рецепторы**.

♦ **Антитела** – белковые молекулы, иммуноглобулины, которые образуются В-лимфоцитами и специфично взаимодействуют с антигенами.

♦ **Антигены** – любые вещества, чаще белки или гликопротеиды, которые попадая в организм, вызывают образование антител.

♦ **Рецепторы** – молекулы на клетках, связывающие различные биологически активные вещества.

Иммунитет – главная функция системы иммунитета (СИ), обеспечиваемая лейкоцитами, иммуноглобулинами, системой комплемента и неспецифическими факторами защиты.

Понятие «иммунитет» часто ассоциируется с резистентностью к инфекции, бактериям, вирусам, простейшим, с «защитой» организма от них. Правда, существуют неиммунитетные способы защиты от инфекций как на социальном уровне (например, методы асептики, антисептики, уничтожение источников инфекции и другие противоэпидемические мероприятия), так и организменном (барьеры эпителия и слизистых оболочек, механизмы видовой невосприимчивости).

«Иммунитетом» нередко обозначают резистентность к инфекциям у растений и низших организмов, у которых нет такой системы иммунитета как у млекопитающих. Однако у них имеются системы неспецифической или полуспецифической, в том числе «иммунитетной», резистентности. И.И. Мечников первым описал клетки-пожиратели – фагоциты у личинок морских звезд, способные поглощать и переваривать корпускулярные чужеродные объекты, которые они могут «узнавать».

Следовательно, хотя у млекопитающих система иммунитета – наиболее сложная по строению структура, явление резистентности, в том числе к инфектам, может быть получено или без ее участия, или с помощью ее отдельных подсистем, например, фагоцитов.

2. Система иммунитета человека: структура, функции

Система иммунитета

Система иммунитета (СИ) – это совокупность клеток, органов и тканей, осуществляющих иммунные реакции. Она включает несколько самостоятельных подсистем, которые реагируют как единое целое:

1. *Лимфоидная система (лимфоциты)* – образует специфические факторы иммунитета (антитела и Т-клетки, специфичные к антигену)
2. *Естественные киллеры (ЕК)*
3. *Система гранулоцитов* включает нейтрофильные, базофильные (тучные клетки) и эозинофильные лейкоциты
4. *Система мононуклеарных фагоцитов* (моноциты, макрофаги)
5. *Гуморальные факторы неспецифического естественного иммунитета.*
6. *Система комплемента*
7. *Система тромбоцитов*
8. *Дендритные клетки*

Все системы, кроме лимфоидной, принимают участие в реакциях иммунитета относительно неспецифично. Физиологическая роль СИ не ограничивается созданием иммунитета, она участвует в регуляции метаболизма, в пролиферации клеток и регенерации тканей, в поддержании физиологического гомеостаза организма. Функции СИ регулируются нервной и эндокринной системами организма. С другой стороны, СИ влияет на функции этих систем. Неиммунитетные функции СИ и «иммунитетные» реакции различных систем и органов тесно взаимосвязаны и опосредуются *цитокинами*.

Лимфоидная система

Лимфоидная система представлена центральными и периферическими органами. К *центральному* относятся красный костный мозг и тимус (см. раздел Т-лимфоциты). К *периферическим* – циркулирующие лимфоциты крови, лимфатические узлы, селезенка, миндалины, лимфоидная ткань кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы, лимфоидные образования аппендикса и др.), бронхоассоциированная лимфоидная ткань (в области бифуркации трахеи), лимфоидные образования кожи печени. Общая масса лимфоидной ткани сопоставима с массой печени и содержит 10^{13} лимфоцитов.

Лимфоциты неоднородны. Различают две их популяции: *Т-лимфоциты*, которые дифференцируются в тимусе ("тимусные") и *В-лимфоциты*, созревающие в костном мозге. Процесс первичной дифференцировки и созревания обозначается как *лимфопоэз*. Деление лимфоцитов и последующая дифференцировка под влиянием антигенов с образованием иммунных лимфоцитов и антител – *иммунопоэз*.

Естественные киллеры (ЕК)

Это клетки естественного, врожденного иммунитета. Представляют собой самостоятельную, третью популяцию лимфоцитов. Возникают из костно-

мозговых предшественников под влиянием ГМ-КСФ и ИЛ 2. Представляют собой крупные гранулярные лимфоциты (5-15% среди лимфоцитов в крови, много в печени и селезенке), имеющие почковидное ядро и азурофильные гранулы в цитоплазме. Однако они могут быть похожими на малые лимфоциты. В гранулах содержится перфорин (вызывает образование пор в клетке) и гранзимы (сериновые эстеразы, индуцирующие апоптоз в клетках-мишенях).

Рецепторы ЕК связываются с гликопротеинами и гликолипидами, узнавая олигосахаридные маннозные детерминанты, которые имеются на вирусзараженных, опухолевых и некоторых других клетках.

Для лизиса мишеней ЕК выделяют белок *перфорин* (подобен компоненту комплемента С9); связываясь с мембраной, он формирует в ней трансмембранный канал, через который в клетку-мишень впрыскиваются *гранзимы*, активирующие в ней каспазы (сериновые протеазы), а они активируют эндонуклеазы, осуществляющие фрагментацию ДНК – апоптоз. Разрушение мишеней происходит и за счет осмолизиса (некроз). Весь процесс лизиса продолжается 1-2 часа.

Дефициты функций ЕК служат причиной вирусных, особенно герпетических инфекций и, возможно, развития опухолей.

Система гранулоцитов

Эта система включает нейтрофильные, базофильные и эозинофильные гранулоциты (микрофаги). Все они происходят из ГСК в костном мозгу через ряд предшественников: миелобласт – промиелоцит – миелоцит – юный – палочкоядерный – зрелый под влиянием ГМ-КСФ. В костном мозгу имеется резерв зрелых лейкоцитов (три четверти всех), в крови около 3%, остальные находятся в тканях.

Нейтрофилы. Общее количество в организме составляет около $1,0 \cdot 10^{13}$, в крови – $2,5-4,5 \cdot 10^9/\text{л}$, 55-60% всех лейкоцитов. Увеличение в крови – *нейтрофилия* наблюдается при воспалении и инфекциях. Средний срок циркуляции нейтрофилов в крови – 9 часов, а в тканях 2-3 дня, после чего они подвергаются апоптозу. В цитоплазме имеют азурофильные и специфические гранулы. Азурофильные гранулы содержат β -глюкуронидазу, катепсины, кислые гидролазы, кислые и нейтральные протеазы, эластазу, миелопероксидазу. В специфических гранулах находятся коллагеназа, лизоцим, белок, связывающий витамин В₁₂.

Основной функцией нейтрофилов является фагоцитоз чужеродных объектов (бактерий, клеток), после чего они превращаются в «гноеродные тельца» – составную часть гноя. При фагоцитозе происходит усиление обмена веществ по гексозомонофосфатному пути с активацией дыхания – *"респираторного взрыва"*. Из гранул высвобождаются ферменты, под влиянием НАДФ-оксидазы и цитохрома В образуются супероксид-анион (O_2^-), гидроксильные радикалы, пероксид водорода, синглетный кислород, NO, гипохлорит (HClO), действующие бактерицидно и мембранолитически. Важные факторы бактерицидности – катепсины, лизоцим и катионные пептиды – *дефензины*, вызывающие образование ионных каналов в клеточной стенке стафилококков, кишечной палочки,

криптококков. Лактоферрин связывает железо, делая его недоступным для бактерий.

Выделяя ферменты и мембранолитические вещества, нейтрофилы разрушают окружающие клетки и формируют гнойный очаг распада, который в результате воспаления отграничивается от окружающих тканей.

Базофилы (0,5-1% в крови) участвуют в аллергических реакциях. На поверхности базофилов имеется от 6000 до 60000 высокоаффинных Fc ☐ рецепторов, связывающих IgE. В гранулах базофилов содержится большое количество медиаторов аллергии (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, факторы хемотаксиса, гепарин). Эти медиаторы выделяются при дегрануляции базофилов, которая возникает после взаимодействия связанного базофилом антитела класса IgE с соответствующим аллергеном. Базофилы могут выделять ИЛЗ, 4, 5, 6 и другие.

Тучные клетки находятся в соединительной ткани и слизистых оболочках (на 1 г 10^4 - 10^6 клеток) и имеют много общих свойств с базофилами. В них содержатся гранулы, богатые медиаторами аллергии. Они имеют до 100000 рецепторов для IgE и являются эффекторными клетками аллергических реакций. Тучные клетки I типа кожи и слизистых оболочек содержат химазу, хондриотинсульфат, а II типа в слизистых оболочках альвеол, бронхов, кишечника – триптазу, гепарин.

Эозинофилы играют большую роль в противопаразитарном иммунитете и аллергии. В норме в крови их 1,0-5%, созревают под действием ИЛ-5. При аллергии и паразитарных инвазиях количество их в крови увеличивается до 10-20% – *эозинофилия*. В их гранулах содержится основной белок - цитотоксин и нейротоксин, повреждающий паразитов и собственные клетки организма.

Система мононуклеарных фагоцитов

В систему мононуклеарных фагоцитов объединяют моноциты крови и различные макрофаги (купферовские клетки печени – звездчатые ретикулоэндотелиоциты, альвеолярные макрофаги, макрофаги соединительной ткани, астроциты глии, остеокласты). Все они возникают из гемопоэтической стволовой клетки и проходят ряд стадий: монобласт-промоноцит-моноцит-макрофаг. Созревают под влиянием четырех гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ), выделяемых Т-лимфоцитами, фибробластами и макрофагами. В зависимости от последующей локализации макрофаги приобретают специфические структурные и морфологические черты.

Функции макрофагов:

- фагоцитоз,
- распознавание и представление (презентация) антигенов,
- секреция медиаторов системы иммунитета.

Гуморальные факторы естественного иммунитета

В естественном иммунитете против микроорганизмов активно участвуют белки острой (ранней) фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ), сыворо-

точный амилоид, альфа₂-макроглобулин, фибриноген, β-лизины, интерфероны, система комплемента, лизоцим и др.

Система комплемента

Комплементом (complement – дополнять) называют сложную систему белков (более 30) сыворотки крови, многие из которых являются проферментами. Основные компоненты системы комплемента обозначаются буквой С с соответствующим номером (С1, С2, С3 и т.д.) Они образуются в печени и секретируются макрофагами. Активация системы комплемента протекает *классическим, лектиновым и альтернативным* путями в виде каскадной цепной реакции, управляемой семью регуляторными белками. При этом каждый предыдущий компонент каскада активирует последующий за счет ферментативного расщепления. Агрегат С5bС6-С9 получил название *мембраноатакующего комплекса* (МАК). В механизме его литического действия много общего с перфорином. МАК встраивается в мембрану клетки-мишени за счет гидрофобных взаимодействий, образуя трансмембранный канал диаметром 10 нм. Через него в клетку поступают ионы натрия и вода, а выходят ионы калия, что приводит к набуханию клетки и лизису.

При заболеваниях, сопровождающихся образованием иммунных комплексов (аутоиммунные болезни, инфекции), уровень белков комплемента снижается - *гипокомплементемия*. Комплемент стимулирует фагоцитоз и *расщепление иммунных комплексов*.

При недостаточности комплемента развиваются иммунодефициты.

Система тромбоцитов

Тромбоциты (норма в крови – $150-350 \times 10^9/\text{л}$) участвуют в иммунных и аллергических реакциях. Возникают из мегакариоцитов, пролиферацию которых усиливает ИЛ-11.

Под влиянием иммунных комплексов и факторов активированного комплемента, а также тромбоцитарного фактора (ТАФ) происходит агрегация тромбоцитов и выделение из них медиаторов. В их гранулах содержатся: гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, ТАФ, лизоцим, β-лизины, лизосомальные энзимы, факторы, стимулирующие фагоцитоз и хемотаксис лейкоцитов, активирующие кининовую и свертывающую систему крови и др. Из α-гранул выделяется β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста гладкомышечных клеток, ингибитор активатора плазминогена. Для тромбоцитов характерны следующие свойства: адгезия (Р-селектин, CD62P) к поврежденному эндотелию и другим клеткам, агглютинация, агрегация, секреция медиаторов и факторов, а также вязкий метаморфоз, т.е. превращение в аморфную массу.

Помимо участия в свертывании крови и воспалении, медиаторы и факторы тромбоцитов модифицируют иммунные реакции. Тромбоциты могут фагоцитировать и убивать бактерии, вирусы.

Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) – гетерогенная популяция подвижных клеток с характерной звездчатой формой, многочисленными выростами и ворсинками; присутствуют во всех тканях в незрелом виде и отличаются по свойствам, экспрессии рецепторов.

В коже ДК – белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса) находятся в исчерченном сквамозном слое эпидермиса, высокочувствительны к ультрафиолетовым лучам.

Дендритные клетки слизистых оболочек сходны по свойствам с клетками Лангерганса, но могут, в отличие от них, сразу представлять антигены Т-лимфоцитам.

Особая субпопуляция дендритных клеток (потомки фибробластов) находится в фолликулах лимфоузлов (*интрафолликулярные*). Они связывают и длительно сохраняют антиген, поддерживают иммунологическую память, стимулируют созревание В-лимфоцитов.

Иммунитет, виды иммунитета: определение, феномены иммунитета

♦ **Иммунитет** – это эволюционно обусловленная совокупность реакций взаимодействия между системой иммунитета и биологически активными агентами (антигенами). Эти реакции направлены на сохранение фенотипического постоянства внутренней среды (гомеостаза) организма и результатом их могут быть различные феномены и реакции иммунитета. Одни из них являются полезными, защитными, другие обуславливают патологию. К первым относятся:

Противоинфекционный иммунитет – приобретенная специфическая невосприимчивость организма к конкретным инфекционным агентам возбудителям заболеваний (микробам, вирусам).

Толерантность – терпимость, неотвечаемость системы иммунитета на собственные биологически активные вещества.

Другие реакции иммунитета, патологического, «стрессового уровня» приводят к развитию заболеваний:

Гиперчувствительность – повышенная иммунная («иммунитетная») реакция на антигены-аллергены, служит причиной двух видов заболеваний: аллергических – на экзогенные аллергены (*аллергия*); аутоаллергических (аутоиммунных) – на эндогенные, собственные биомолекулы (*аутоаллергия*). При аутоаллергических (аутоиммунных) болезнях "свои" молекулы узнаются системой иммунитета как "чужие" и на них развиваются реакции. Система иммунитета в норме не отвечает на "свое" и отторгает "чужое".

Анергия, т.е. отсутствие реакции на инфекционные агенты (вариант толерантности) может быть причиной инфекций, обусловлена недостаточностью противоинфекционного иммунитета.

Основой реализации всех реакций иммунитета является *иммунологическая память*. Суть ее в том, что клетки системы иммунитета "помнят" о тех чужеродных веществах, с которыми они встречались и на которые реагировали. Им-

мунологическая память лежит в основе феноменов противоинфекционного иммунитета, толерантности и гиперчувствительности.

На «физиологическом уровне» система иммунитета «работает» постоянно, формируя новые клетки, иммуноглобулины и цитокины; ее фоновое функционирование поддерживается стимуляцией постоянно персистирующими на коже и слизистых оболочках микроорганизмами (вирусами, бактериями, грибами). Нормальное взаимодействие с ними, постоянная их элиминация, предупреждение их генерализации, «надзор» за ними – залог здорового организма и показатель нормальной *элиминирующей* функции СИ.

Виды иммунитета

Существуют механизмы «неиммунитетной», естественной неспецифической резистентности организма. К ним относятся защита организма от внешних агентов: наружными покровами (кожа, слизистые оболочки), механическими (слущивание эпителия, движение ресничек и секретов, слизистых оболочек, чихание, кашель), физическими механизмами (барьеры), химическими веществами (бактерицидное действие соляной, молочной, жирных кислот, ряда ферментов, особенно лизоцима – мурамидазы).

Видовая невосприимчивость (конституциональный, наследственный иммунитет) – это вариант неспецифической резистентности организма, генетически обусловленный особенностями обмена веществ данного вида. Он в основном связан с отсутствием условий, необходимых для размножения возбудителя. Например, животные не болеют некоторыми болезнями человека (сифилис, гонорея, дизентерия), и, наоборот, люди невосприимчивы к возбудителю чумы собак. Данный вариант резистентности не является истинным иммунитетом, так как он не осуществляется системой иммунитета.

От неспецифической, "неиммунитетной" резистентности, следует отличать неспецифические факторы иммунитета или естественный врожденный иммунитет (innate natural immunity). Они включают клетки и гуморальные факторы.

Среди гуморальных факторов важными являются естественные, предсуществующие антитела. Такие антитела исходно имеются в организме в небольшом количестве против многих бактерий и вирусов.

Неспецифическими факторами иммунитета служат система комплемента, С-реактивный белок, фермент лизоцим, интерфероны, цитокины и др. Клеточные факторы – это фагоциты (моноциты, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты), которые проявляют свою активность во всех тканях, полостях, могут выходить на поверхность слизистых оболочек и там выполнять защитную функцию.

Отличия врожденного иммунитета:

- существует с рождения, генетически предопределен
- антигеннеспецифичен, но может быть избирательным – только к определенным патогенам
- не усиливается при повторном контакте с патогеном
- служит триггером для индукции приобретенного иммунитета

Противоинфекционный приобретенный иммунитет (acquired immunity) - совокупность реакций системы иммунитета, направленных на удаление инфекционного агента - возбудителя заболевания. По Р.В.Петрову - это способ защиты от живых тел и веществ, несущих чужеродную генетическую информацию.

Этот иммунитет зависит от специфических факторов иммунитета, которыми служат антитела – продукты В-лимфоцитов и Т-лимфоциты, имеющие специфический рецептор к антигену (ТКР – TCR).

В зависимости от вида инфекционного агента различают следующие виды противоинфекционного иммунитета:

1. *Антибактериальный*, который может быть стерильным и нестерильным. При стерильном – микроорганизмы из организма удаляются, а иммунитет сохраняется. При нестерильном – для поддержания иммунитета необходимо присутствие в организме небольшого количества микроорганизмов или их антигенов.
2. *Антитоксический* – против продуктов жизнедеятельности бактерий – токсинов.
3. *Противовирусный* – против вирусов или их антигенов.
4. *Противогрибковый* – против патогенных грибов.
5. *Противопаразитарный* – против патогенных простейших и гельминтов.

Противоинфекционный приобретенный иммунитет возникает в течение жизни в результате стимуляции клеток СИ антигенами микроорганизмов или получения готовых иммунных факторов. Поэтому он бывает *естественным* и *искусственным*, каждый из которых может быть *активным* и *пассивным*.

Естественный активный иммунитет появляется в результате контакта с возбудителем (после перенесенного заболевания или после скрытого контакта без проявления симптомов болезни).

Естественный пассивный иммунитет возникает в результате передачи от матери к плоду через плаценту (трансплацентарный) или с молоком готовых защитных факторов - лимфоцитов, антител, цитокинов и т.п.

Искусственный активный иммунитет индуцируется после введения в организм вакцин, содержащих микроорганизмы или их субстанции - антигены.

Искусственный пассивный иммунитет создается после введения в организм готовых антител или иммунных клеток. Такие антитела содержатся в сыворотке крови иммунизированных доноров или животных.

Отличия приобретенного иммунитета:

- специфичен к определенному патогену (бактерии, вирусу);
- специфичность зависит от наличия иммунных Т- и В-клеток памяти, несущих специфические рецепторы и/или от присутствующих антител;
- усиливается при повторных контактах с патогеном;
- может сопровождаться гиперчувствительностью (аллергией) к патогену;
- возникает после контакта СИ с патогеном, сопровождаясь (или нет) клиническими симптомами заболевания; может индуцироваться соответствующими вакцинами.

Иммунитет всегда конкретен, специфичен и направлен против определенного возбудителя заболевания, вируса, бактерии. Поэтому к одному возбудите-

лю, например, вирусу кори, иммунитет есть, а к другому (вирусу гриппа) его нет. Эта конкретность и специфичность определяется антителами и рецепторами иммунных Т-клеток против соответствующих антигенов.

Понятие «*специфичность иммунитета*» является одним из центральных в иммунологии. Наиболее специфичными к антигену являются антитела и рецепторы лимфоцитов после многократных иммунизаций, т.е. контактов с ним. Высокая специфичность характеризуется высокой степенью сродства – *комплементарностью (аффинностью)* и сильным связыванием (*авидностью*), молекул и рецепторов.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет возникает после иммунного ответа на инфекцию (бактерию, вирус), после которого остается иммунологическая память.

Неинфекционный иммунитет

Совокупность реакций системы иммунитета, направленных на неинфекционные биологически активные агенты – антигены составляют сущность неинфекционного иммунитета. В зависимости от природы этих антигенов он подразделяется на следующие виды:

1. *Аутоаллергия («аутоиммунитет»)* – реакции системы иммунитета на собственные антигены (белки, липопротеиды, гликопротеиды). Она обусловлена нарушением распознавания "своих" молекул, когда они воспринимаются системой иммунитета как "чужие" и разрушаются.
2. *Трансплантационный* иммунитет возникает при пересадке органов и тканей от донора к реципиенту, в случаях переливания крови и иммунизации лейкоцитами. Эти реакции связаны с наличием индивидуальных наборов молекул на поверхности лейкоцитов – человеческих лейкоцитарных антигенов – HLA. Набор этих молекул идентичен только у однояйцевых близнецов.
3. *Противоопухолевый* иммунитет – направлен против антигенов опухолевых клеток.
4. *Репродуктивный* иммунитет в системе "мать-плод". Это реакции матери на антигены плода, так как он отличается по ним за счет генов, полученных от отца.
5. *Антитоксический* – против ядов животных, змей, насекомых и др.

Антигены, определение, виды

Антигены (АГ) – это любые простые или сложные вещества, которые при попадании внутрь организма тем или иным путем вызывают иммунную реакцию и способны специфично взаимодействовать с продуктами этой реакции: антителами и иммунными Т-клетками.

Основные определения:

Иммунизация – введение антигенов в организм с целью создания иммунитета или получения антител.

Антигенность – способность молекул антигена вызывать реакцию системы иммунитета у данного организма. Она зависит от *чужеродности* для него молекул этого вещества, а чужеродность, в свою очередь, от степени генетиче-

ских различий между организмом-продуцентом молекул антигена и иммунизируемым организмом. Поэтому различают:

- *ксеногенные* (гетерологичные) антигены – биомолекулы животных при введении человеку (межвидовые различия), наиболее сильные антигены;
- *аллогенные* антигены или *изоантигены*, внутривидовые, отличающие людей (и животных) друг от друга;
- *аутоантигены* – собственные молекулы организма, на которые из-за нарушения ауто толерантности развивается иммунная реакция.
- *особые: толерогены* – вещества-антигены, индуцирующие в организме не иммунный ответ, а неответчаемость – *толерантность*. Это особый вид специально изготовленных антигенов (дезагрегированных мономеров с одним эпитопом). Антигены, вводимые в организм в очень больших или очень низких дозах, тоже могут вызвать толерантность.

Свойства антигенов

Основными свойствами антигенов являются *иммуногенность* и *специфичность*. Под *иммуногенностью* понимают способность антигена индуцировать в организме иммунную реакцию. *Специфичность* определяется взаимодействием антигена только с комплементарными ему антителами или рецепторами Т-лимфоцитов определенного клона.

Полноценными антигенами являются природные или синтетические биополимеры, чаще всего белки и их комплексные соединения (гликопротеиды, липопротеиды, нуклеопротеиды). Они имеют молекулярную массу обычно более 10 kDa (минимально – м.м. 0,45 kDa), обладают достаточно жесткой структурой. Полноценные антигены обычно поливалентны – на 1 молекуле высокомолекулярного АГ может быть 10-20 и более эпитопов.

Белки более иммуногенны. Например, свиной гормон поджелудочной железы – инсулин имеет молекулярную массу 3,8 kDa и является антигеном для человека, в то время как декстран с молекулярной массой 100 kDa – слабый антиген. Слабыми антигенами являются также коллаген, желатин, протамины и т.д. Это связано с тем, что во многом антигенность обуславливается наличием в молекуле боковых радикалов, разветвленных цепей, заряженных функциональных групп, ароматических аминокислот. Чем более сложную пространственную структуру имеет биомолекула, тем выше ее антигенные свойства.

Степень иммуногенности антигена зависит от генотипа организма: одни организмы на данный антиген вырабатывают много антител (сильный ответ), другие – мало (слабый ответ). Это показано на разных гибридных линиях мышей и важно для человека при вакцинации, так как от степени иммунного ответа на вакцину зависит иммунитет к возбудителю.

Участок молекулы антигена, взаимодействующий с одним активным центром АТ или Т-клеточного рецептора, получил название *антигенной детерминанты* или *эпитопа*.

Размер детерминанты – $2-3\text{ нм}^3$, что составляет 7-15 остатков аминокислот (м.м. 0,6-1,0 kDa). Взаимодействие эпитопа антигена и активного центра антитела определяет феномен *специфичности* иммунной реакции.

Эпитопами могут быть как линейные участки молекулы белка, образующие конформационную α -спираль, так и ее ответвления (секвенциальные детерминанты). Размеры конформационных эпитопов в миоглобине составляют 6-8 аминокислот, и этот тип эпитопов широко представлен в различных молекулах.

Гаптены – низкомолекулярные вещества, которые в обычных условиях не вызывают иммунную реакцию. Однако при связывании с высокомолекулярными молекулами-"носителями" они приобретают иммуногенность. К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. Они способны запускать иммунный ответ после связывания с белками организма, например с альбумином, а также с белками на поверхности клеток (эритроцитов, лейкоцитов). В результате образуются антитела, способные взаимодействовать с гаптеном. При повторном попадании гаптена в организм возникает вторичный иммунный ответ, нередко в виде повышенной аллергической реакции.

Адьюванты (adjuvantis – вспомогательный) усиливают иммунный ответ при введении с ними антигенов. Обычно антиген сорбируется на адьюванте. В месте введения антигена адьюванты создают депо, из которого антиген медленно поступает в организм, обеспечивая длительную антигенную стимуляцию. Адьюванты стимулируют фагоцитоз, обладают митогенным действием на лимфоциты. В качестве адьювантов используют гидроксид или фосфат алюминия, масляную эмульсию, адьювант Фрейнда – сложную смесь, состоящую из минерального масла, эмульгатора и убитых микобактерий туберкулеза.

Аллергены – антигены или гаптены, которые при повторном попадании в организм вызывают аллергическую реакцию. Поэтому все антигены и гаптены могут быть аллергенами.

Иммунный ответ на одни антигены (белки и др.) зависит от активного участия Т-лимфоцитов, это *тимусзависимые антигены*. Другие – *тимуснезависимые антигены* (высокополимерные полисахариды, липополисахариды, агрегированные или связанные с частицами белка) запускают иммунный ответ и синтез антител В-клетками без Т-лимфоцитов.

Кроме того, даже одни и те же антигены в одних условиях вызывают защиту от инфекции – иммунитет, в других – толерантность, неответаемость, в третьих – гиперчувствительность (аллергию).

Виды антигенов

Существует два вида антигенов (АГ): *экзогенные* и *эндогенные* (аутологичные). Экзогенные антигены попадают в организм из внешней среды. Среди них различают *инфекционные* и *неинфекционные* АГ.

Инфекционные АГ

- это антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших. Все они могут служить аллергенами, так как вызывают аллергические реакции.

Известны следующие разновидности бактериальных антигенов:

- *группоспецифические* (встречаются у разных видов одного рода или семейства);

- *видоспецифические* (у различных представителей одного вида);
- *типоспецифические* (определяют серологические варианты – серовары, антигеновары внутри одного вида).

В зависимости от локализации в бактериальной клетке различают К-, Н- и О-антигены (обозначают буквами латинского алфавита).

К-АГ (м.м. около 100 кД) – это гетерогенная группа наиболее поверхностных, капсульных АГ бактерий. Характеризуют групповую и типовую принадлежность бактерий. Они находятся в капсуле и связаны липидным фрагментом с поверхностным слоем липополисахарида клеточной стенки. Содержат главным образом кислые полисахариды, в состав которых входят галактуроновая, глюкуроновая и идуроновая кислоты. Встречаются вариации в строении этих антигенов внутри вида, на основании чего, например, различают 75 типов (серотипов) пневмококков, 80 типов клебсиелл и т.д. Капсульные антигены используются для приготовления вакцин менингококков, пневмококков, клебсиелл. Однако введение высоких доз полисахаридных антигенов может вызывать толерантность. У кишечной палочки К-АГ подразделяются на фракции А, В, L. Наиболее термостабильна А-фракция, выдерживающая кипячение более 2 часов. В- и L-фракции термолабильны и разрушаются при кипячении. Разновидностью К-АГ является поверхностный Vi-АГ. Он встречается у живых сальмонелл брюшного тифа и некоторых других энтеробактерий. Ранее его считали фактором, обуславливающим вирулентность (Vi) микроба. Однако в большей степени Vi-Аг ответственен за персистенцию возбудителя у бактерионосителей.

О-АГ – полисахарид, входит в состав клеточной стенки бактерий, являясь частью *липополисахарида* (ЛПС). Этого антигена много у грамотрицательных бактерий. О-АГ определяет антигенную специфичность ЛПС и по нему различают много серовариантов бактерий одного вида. Например, для каждой группы сальмонелл характерно наличие определенного О-АГ (полисахарида): у группы А это фактор 2, у группы В – фактор 4 и т.д. У R-форм бактерий О-АГ теряет боковые цепи полисахарида и типоспецифичность. Чистый О-АГ слабо иммуногенен. Он термостабилен (выдерживает кипячение в течение 1-2 часов), химически устойчив (выдерживает обработку формалином и этанолом).

Эпитопы О-АГ представлены гексозами (галактоза, рамноза и др.) и аминасахарами (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин). У грамположительных бактерий в состав О-АГ входят также глицеринтейхоевая и рибитолтейхоевая кислоты.

Строение ЛПС сложное. Центральная часть ЛПС (ядро) – олигосахаридный «кор», состоящий из остатков 2-кето-3-дезоксиктоната, галактозы, глюкозы, гептозы и N-ацетилглюкозамина. С одной стороны к этому ядру присоединен *липид А*, а с другой стороны – О-специфические полисахаридные цепочки из 3-4 сахаров, которые являются наиболее иммуногенными в ЛПС и определяют его специфичность.

Липид А – это гетеродимер, содержит глюкозамин и жирные кислоты, обладает сильной адьювантной, неспецифической иммуностимулирующей активностью и токсичностью; не иммуногенен, т.к. экранирован полисахаридом.

Однако антитела к нему могут возникать. Липид А обеспечивает митогенную активность ЛПС для В-лимфоцитов.

В целом ЛПС является *эндотоксином*. Уже в небольших дозах он вызывает лихорадку из-за активации макрофагов и выделения ими ИЛ1, ФНО α и других цитокинов, поликлональную тимуснезависимую активацию В-лимфоцитов и синтез антител, дегрануляцию гранулоцитов, агрегацию тромбоцитов. Он может связываться с любыми клетками организма, но особенно с макрофагами. В больших дозах угнетает фагоцитоз, вызывает токсикоз, нарушение функции сердечно-сосудистой системы, тромбозы, эндотоксический шок. ЛПС некоторых бактерий входит в состав иммуностимуляторов (продигиозан, пирогенал).

Тейхоевые и липотейхоевые кислоты относятся к О-АГ. Они присоединены одним концом к глубинному слою пептидогликана, являются высокомолекулярными полисахаридами и Т-независимыми антигенами.

Пептидогликан (муреин, мукопептид) содержит N-ацетилгликозамин и муравовую (ацетилмуравовую) кислоту, к которым через амидную часть присоединен тетрапептид. Его второй и четвертый аминокислотные остатки постоянны – это D-глутаминовая кислота и D(L)-аланин. Пептидогликаны клеточной стенки бактерий, особенно полученные из них фракции мурамилпептидов обладают сильным адьювантным эффектом на клетки СИ, неспецифически усиливая ответ на различные антигены. Они активируют макрофаги через серотониновые рецепторы.

Н-АГ входит в состав бактериальных жгутиков, термолабилен, основа его – белок флагеллин.

Антигенами бактерий являются также их экзотоксины, рибосомы и ферменты.

Антигены грибов. У грибов имеются полисахариды клеточной стенки (маннаны и маннанопротеины), цитоплазматические и ядерные белки, многочисленные ферменты (енолаза, альдолаза, протеиназы, белки теплового шока 70kDa, 90 kDa). Выявлено более 80 антигенов, они обладают общими детерминантами, из-за чего перекрестно реагируют с антителами. Для иммунологических тестов используют экстракты цельных клеток, очищенный маннан или цитоплазматические белки. Антигены (аллергены) вызывают немедленные (антитела IgM, IgG, IgA, IgE классов) и замедленные (Т-клеточные) реакции и сенсибилизацию без клинических проявлений. Антитела к грибковым антигенам выявляются у многих здоровых лиц (к *Candida albicans* до 30%). В крови больных сепсисом и слизисто-кожным кандидозом находят антигены кандид.

Антигены грибов обладают иммуностимулирующим, аллергическим и иммунодепрессивным действием.

Антигены вирусов. У большинства вирусов имеются суперкапсидные – поверхностные оболочечные, белковые и гликопротеидные АГ (например, гемагглютинин и нейраминидаза вируса гриппа), капсидные – оболочечные и нуклеопротеидные (сердцевинные) АГ. Определение вирусных антигенов в крови и других биологических жидкостях широко используется для диагностики вирусных инфекций. Наиболее иммуногенные, протективные пептиды ви-

русов используются для создания синтетических вакцин. По строению они вариабельны даже у одного вида вирусов.

Антигены паразитов. Гельминты и другие паразиты сложны по строению и содержат большое количество полисахаридных и белковых антигенов. Антигенная мозаика специфична для каждого вида паразитов. Стимулируя иммунные реакции, они часто вызывают аллергию.

Протективные антигены. Это совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторной инфекции данным возбудителем.

Пути проникновения инфекционных агентов и их антигенов в организм разнообразны: через поврежденную и иногда неповрежденную кожу; через слизистые оболочки носа, рта, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей. Пути распространения инфектов и их антигенов – через кровь, лимфу, а также по поверхности слизистых оболочек.

Антигенная мимикрия

У микробов различных видов и у человека встречаются общие, сходные по строению АГ. Это явление называется *антигенной мимикрией*. Часто гетероантигены отражают филогенетическую общность данных представителей, иногда являются результатом случайного сходства конформации и зарядов молекул АГ. Например, АГ Форсмана содержится в эритроцитах барана, сальмонеллах и у морских свинок. Гемолитические стрептококки группы А содержат перекрестно реагирующие АГ (в частности, М-протеин), общие с АГ эндокарда и клубочков почек человека. Такие бактериальные антигены вызывают образование антител, перекрестно реагирующих с клетками человека, что приводит к развитию ревматизма и постстрептококкового гломерулонефрита. У возбудителя сифилиса есть фосфолипиды, сходные по строению с теми, которые имеются в сердце животных и человека. Кардиолипидный антиген сердца животных используется для выявления антител к спирохете у больных людей (реакция Вассермана).

Суперантигены – особая группа антигенов, которые в дозах значительно меньших, чем митогены, вызывают неспецифическую поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов (до 20%, обычные антигены – 0,01%). Эти антигены так же, как и обычные, распознаются Т-хелперами в ассоциации с антигенами гистосовместимости II класса или Т-супрессорами с молекулами I класса. Однако они высокотропны к β -цепям некоторых типов Т-клеточных рецепторов и стимулируют все Т-клетки, несущие их, независимо от антигенной специфичности. При этом вырабатывается много ИЛ-2 и других цитокинов, вызывающих воспаление и повреждение тканей. Суперантигенами являются бактериальные энтеротоксины, стафилококковые, холерные токсины и другие бактериальные антигены, некоторые вирусы (ротавирусы). После активации наступает апоптоз – гибель Т-лимфоцитов и возникает их дефицит.

В-клеточные суперантигены связываются с Fab-фрагментами различных иммуноглобулинов (VL и VH цепями), могут активировать В-лимфоциты. Бе-

лок А стафилококков, наряду со взаимодействием с Fc-фрагментами IgG, связывается с 15-50% IgM, IgA, IgG и IgE через Fab фрагмент. Белок L пептострептококка связывается с VL порцией иммуноглобулинов.

Митогены – вещества, стимулирующие пролиферацию лимфоцитов. Фитогемагглютинин, конконавалин А стимулируют деление преимущественно Т-лимфоцитов, а ЛПС – В-лимфоцитов.

К неинфекционным антигенам относятся АГ растений, лекарственные средства, химические, природные и синтетические вещества, антигены клеток животных и человека.

Антигены *растений* часто вызывают у чувствительных к ним людей аллергические реакции, т.е. являются аллергенами. Пыльца растений – причина поллинозов (пыльцевой аллергии). Пищевые продукты растительного происхождения индуцируют пищевую аллергию.

Практически все *химические* вещества, особенно ксенобиотики (синтетические вещества не встречающиеся в природе) и лекарства – это гаптены, которые индуцируют аллергию у длительно контактировавших с ними людей.

Среди антигенов тканей и клеток животных и человека различают *стромальные* антигены, поверхностные клеточные – *мембранные АГ, цитоплазматические* (микросомальные, микротубулярные), *митохондриальные, ядерные* (нуклеопротеиды, нуклеиновые кислоты).

Антигены животных по отношению к человеку являются *ксеногенными* антигенами. Поэтому при введении, например, белков сыворотки животных (лошадиной противодифтерийной и др.) всегда возникает иммунная реакция, которая будет аллергической при повторном их поступлении. Шерсть и перхоть животных (кошек, собак) являются сильными аллергенами для человека.

Иммуноглобулины и антитела

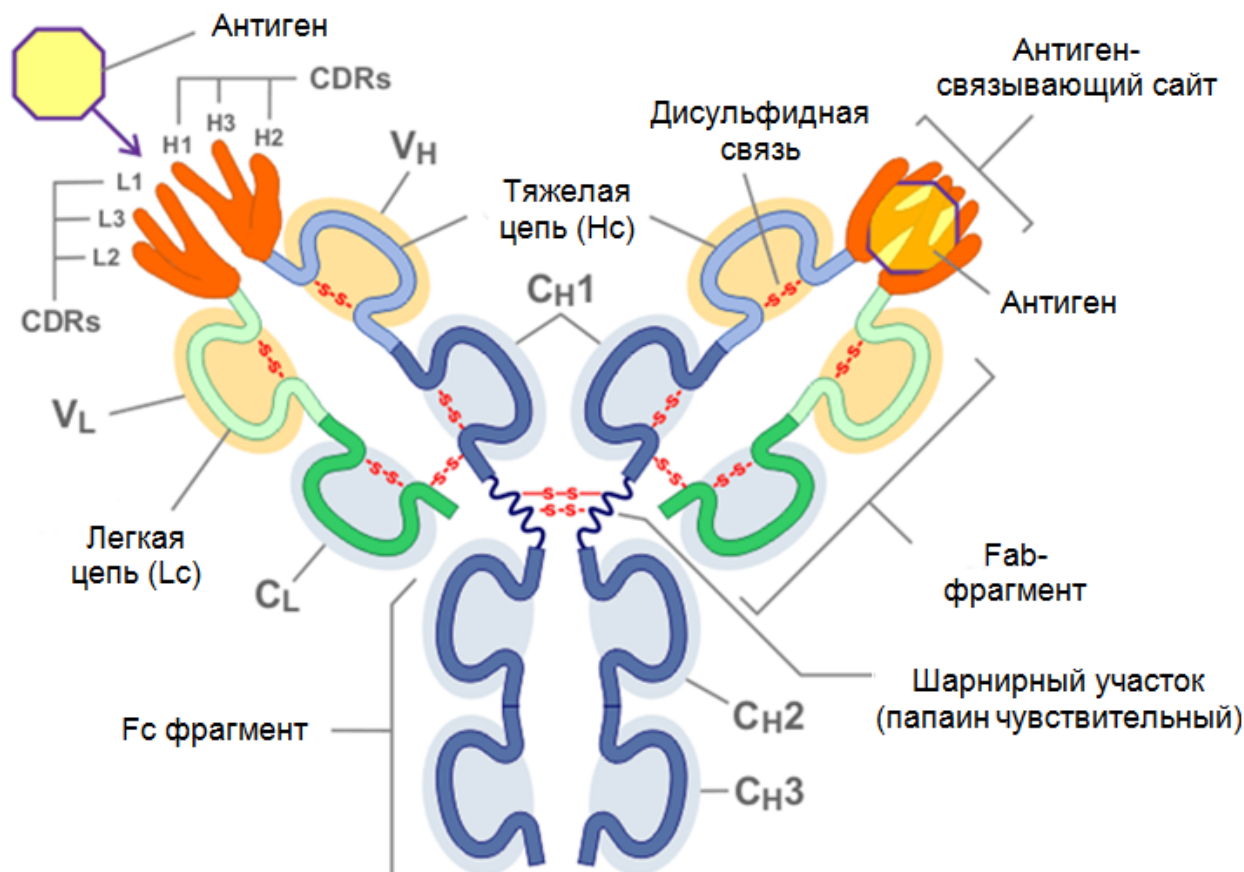
Иммуноглобулины (антитела) – это большое семейство белков, которые синтезируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Иммуноглобулины находятся в крови и при электрофорезе сыворотки крови образуют фракцию γ -глобулинов. Часть особых иммуноглобулинов – секреторных – присутствует во всех секретах, продуцируемых слизистыми оболочками (слезная жидкость, слизь носа, бронхов, кишечника, половых органов). Свободные иммуноглобулины-антитела могут связываться лейкоцитами и другими клетками специальными Fc-рецепторами (см. ниже). В отличие от них, на В-клетках имеются мембраносвязанные mIg (см. выше). Из-за сходства в строении они входят в суперсемейство *иммуноглобулинов* вместе с Т-клеточным рецептором и рецепторами для цитокинов.

В структуре иммуноглобулиновой молекулы различают 2 тяжелые (H - heavy) и 2 легкие (L – light) полипептидные цепи, соединенные между собою дисульфидными связями. Существуют 2 вида L-цепей (χ -каппа и λ -лямбда) и 5 разновидностей H-цепей – гамма (γ), мю (μ), альфа (α), эpsilon (ϵ) и дельта (δ).

Тяжелые цепи определяют принадлежность иммуноглобулинов к соответствующему классу: IgG – тяжелая цепь – γ , IgA – α , IgM – μ , IgD – δ , IgE – ϵ .

В цепях молекулы иммуноглобулинов различают константные (constant) и переменные (variable) фрагменты. Отдельные замкнутые в виде сфер участки цепей иммуноглобулина получили название *доменов*. Различают CL, CH1, CH2 и CH3 домены, а в IgM и IgE и CH4 домены, в V-фрагменте – VH и VL домены (в зависимости от цепи). Гипервариабельные участки (часты замены аминокислот) доменов тяжелой (VH) и легкой (VL) цепей иммуноглобулинов (регионы, определяющие комплементарность – CDR) формируют *активный центр* молекулы иммуноглобулина (антитела). Это полость длиной 6 нм, шириной 1-1,7 нм, глубиной 0,6-0,7 нм, в которую вмещается детерминанта (*эпитоп*) антигена. Структуры активного центра Ig, которые непосредственно соединяется с эпитопом антигена называют *паратоп*. Их соединение обеспечивается адгезией структур на основе физико-химических взаимодействий.

Рис. 2.1. Строение антитела



Между CH1 и CH2 доменами тяжелой цепи локализуется подвижный – "шарнирный" участок молекулы иммуноглобулина, чувствительный к протеолитическим ферментам (папаину, пепсину, трипсину). Под действием папаина молекула иммуноглобулина расщепляется на 2 Fab-фрагмента (Fragment antigen binding – фрагмент, связывающий антиген) и Fc-фрагмент (Fragment crystallizable – фрагмент кристаллизующийся).

Когда молекула Ig связывает антиген, CH₂ домен Fc-фрагмента иммуноглобулина активирует комплемент по классическому пути, а CH₃ домен может связываться с Fc-рецепторами, имеющимися на лейкоцитах и других клетках.

Иммуноглобулины класса G (м.м. 150 кДа) составляют основную массу иммуноглобулинов сыворотки крови (75-85%) – 10 г/л (8-13 г/л). Они неоднородны по строению Fc-фрагмента, среди них различают четыре субкласса: G1, G2, G3, G4, процентное соотношение которых – 60:20:15:5.

Снижение концентрации IgG обозначается как *гипогаммаглобулинемия* IgG, увеличение – *гипергаммаглобулинемия* IgG. Антитела класса IgG появляются в большом количестве при вторичном иммунном ответе, поэтому основную массу антител против бактерий, их токсинов и вирусов составляют IgG. При образовании комплекса с антигеном IgG активирует комплемент по классическому пути. IgG является единственным иммуноглобулином, проникающим через плаценту в организм плода. Будучи антителом, он защищает новорожденных и детей раннего возраста от инфекций и составляет основную массу иммуноглобулинов в крови. Поэтому препараты IgG (в чистом виде) применяются с заместительной целью при дефиците этих иммуноглобулинов и в случае тяжелых инфекций.

С другой стороны, они используются для лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний, так как подавляют иммунный ответ. Следовательно, эти иммуноглобулины выполняют регуляторную роль, создавая условия для нормального иммунного ответа.

Иммуноглобулины класса M (м.м. 950 кДа) содержатся в сыворотке крови в концентрации от 0,8 до 1,5 г/л, в среднем – 1 г/л. В крови они находятся в виде пентамеров, состоящих из 5-ти мономеров, соединенных J-цепью. Такие молекулы содержат 10 активных центров и могут связывать больше антигенных детерминант (от 5 до 10). Антитела IgM синтезируются в организме при первичном иммунном ответе, низкоаффинны, но высокоavidны из-за большого числа активных центров. В комплексе с антигеном они более эффективно активируют комплемент по сравнению с IgG. Момеры IgM являются рецепторами В-клеток.

Иммуноглобулины класса A (м.м. 160 kDa) имеются в крови и секретах слизистых оболочек. В сыворотке крови содержится 2 г/л (от 1,30 до 3,1 г/л) IgA (субклассы A₁ и A₂). В крови IgA присутствуют в виде мономеров, а в секретах в форме димеров и тримеров. Димеры характеризуются наличием дополнительной J-цепи, сшивающей два мономера в районе Fc-фрагмента, и секреторного компонента, который присоединяется к IgA в эпителиальной клетке. Он (гликопротеид) обеспечивает прохождение IgA через эпителиальную клетку и защиту его от расщепления протеолитическими ферментами секретов. Секреторные IgA (sIgA), будучи антителами, формируют местный иммунитет, препятствуют адгезии микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек, опсонизируют микробные клетки, усиливают фагоцитоз. Кроме этого, они препятствуют адсорбции и репродукции вирусов в клетках эпителия. Ежедневно в слизистой оболочке кишечника синтезируется до 3 г секреторного IgA. Большое количе-

ство его выделяется со слизью из носа. Новорожденные получают секреторный IgA с молоком матери.

Иммуноглобулины класса D (м.м. 185 kDa) содержатся в сыворотке крови в концентрации 0,03-0,04 г/л. Они служат рецепторами созревающих В-лимфоцитов. Количество IgD увеличивается при некоторых вирусных инфекциях.

Иммуноглобулины класса E (м.м. 190 кД) присутствуют в сыворотке крови в концентрации около 0,00005 г/л или от 0 до 100 МЕ/мл (одна международная единица равна 2,4 нг). При аллергии их содержание в крови увеличивается и многие из них специфичны к аллергену, т.е. являются антителами. Эти IgE-антитела отличаются по строению (степени гликозилирования) от обычных IgE-иммуноглобулинов. IgE имеются в секрете слизистых оболочек носа, бронхов, кишечника, среди них много антител против аллергенов.

Возрастные особенности уровней иммуноглобулинов человека

У *новорожденных* в крови имеется только материнский IgG (8-10 г/л); уровень его снижается к 5-6 месяцам (до 5 г/л), а затем увеличивается за счет синтеза собственного IgG. Количество IgM очень небольшое (0,02-0,1 г/л), к году уровень их увеличивается, IgA и IgE – отсутствуют. В возрасте 2-х лет уровень всех иммуноглобулинов близок к нормам взрослых, а полностью соответствует им к 10 годам.

У пожилых здоровых людей уровни иммуноглобулинов существенно не изменяются, а возникшие сдвиги обусловлены заболеваниями.

Аллотипы иммуноглобулинов – это вариации в их строении у разных индивидуумов, обусловленные разными аллелями соответствующих генов, чаще постоянных доменов тяжелых и легких цепей.

Тяжелые γ -цепи IgG могут отличаться по G-маркеру (вместо аспарагина и глутамина в участке их цепи имеются глутамин и метионин).

Изотипы – классы и субклассы иммуноглобулинов, отличающиеся константными доменами цепей: например различия классов Ig по тяжелым цепям или изотипы каппа и лямбда легких цепей.

Переключение изотипа – изменение класса синтезируемого В-клетками иммуноглобулина в процессе иммунного ответа и созревания плазматической клетки (с IgM на IgA и IgG).

Fc-рецепторы для иммуноглобулинов-антител

Fc-рецепторы для иммуноглобулинов – важная группа молекул, находящихся на поверхности различных клеток, особенно лейкоцитов. Они связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных изотипов (классов). Их разновидности обозначаются греческими буквами соответственно обозначениям тяжелых цепей иммуноглобулинов, которые они связывают: Fc γ R связывает IgG, Fc μ R связывает IgM, Fc α R – IgA, Fc δ R – IgD, Fc ϵ R – IgE. Субтипы этих рецепторов обозначают прописными цифрами – Fc γ RI (CD64) Fc γ RII (CD32) и Fc γ

RIII (CD16), Fcε RI и Fcε RII (CD23). В скобках указано, каким CD-молекулам они соответствуют при выявлении моноклональными антителами. Каждый FcR состоит из нескольких субъединиц (α , β , γ) и иногда переходит с мембраны в растворимую форму. Клетка, связавшая иммуноглобулин-антитело своим Fc-рецептором, может специфично взаимодействовать с соответствующим антигеном и выделять после этого медиаторы и ферменты.

Значительная часть иммуноглобулинов связана с Fc-рецепторами лейкоцитов и других клеток, тогда как несвязанные циркулируют в сыворотке крови, где их можно определить. При болезнях экспрессия Fc-рецепторов на клетках, как и концентрация иммуноглобулинов в крови, меняется; взаимоотношение «Fc-рецептор-иммуноглобулин» определяет их уровень в крови и на клетках, и от этого зависит развитие патологического процесса.

Резкие колебания уровней иммуноглобулинов и их субклассов в крови, не только при заболеваниях, но и стрессах, тяжелой физической нагрузке у спортсменов, могут быть обусловлены повышением экспрессии FcR на лейкоцитах и эндотелии и «вылавливанием» части Ig.

Наличие связанных Fc-рецепторами иммуноглобулинов-антител на мембранах позволяет несущим их клеткам специфично взаимодействовать с антигенами. Этот феномен давно известен в аллергологии: базофилы, связавшие IgE-антитела, выделяют медиаторы (гистамин и др.) при взаимодействии с аллергенами (см. «Аллергия»). Однако оказалось, что феномен представлен широко: любые клетки могут экспрессировать Fc-рецепторы (особенно после воздействия цитокинов), связывать антитела и взаимодействовать с соответствующими антигенами. Эндотелий, связавший антитела, будет реагировать на аллергены пищи и микроорганизмов, что в итоге приведет к стенокардии, инфаркту.

Следовательно, «**Fc-рецепторная сеть**» организма, представленная на клетках и изменяющаяся под влиянием стрессов, гормонов, цитокинов – уникальная реагирующая структура, сопоставимая с системой нервных рецепторов, так как высокое разнообразие экспрессируемых Fc-рецепторов для иммуноглобулинов усиливается тонкой специфичностью связанных иммуноглобулинов-антител, что обеспечивает реакцию на конкретные вещества и антигены.

Антитела

Имуноглобулины любого из 5 классов, специфично взаимодействующие с определенным антигеном, называют *антителами* (АТ).

Идиотипы – варианты антител, отличающиеся по V-доменам и активным центрам, которые отражают их специфичность к антигену.

Популяция В-лимфоцитов состоит из большого числа отличающихся клонов, каждый из которых синтезирует антитела определенной специфичности. Поэтому существует несколько миллиардов вариантов антител разной специфичности. Такое разнообразие обусловлено генетическими рекомбинациями, мутациями V- региона и вариантами транспозиции генов иммуноглобулинов. В предшественниках В-лимфоцитов гены, кодирующие разные области (домены) пептидных цепей антител, расположены не рядом друг с другом. Так, кластеры

генов легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов находятся в различных хромосомах.

При дифференцировке лимфоцитов наблюдается перенос генов (транспозиция) и их объединение. Три группы генов в хромосоме 2 образуют участок, ответственный за синтез *легкой каппа-цепи* Ig: 1) около 250 зародышевых V-генов, каждый из которых кодирует 94-95 аминокислотных остатков; 2) 5 J- (joint-соединение)-мини-генов, один из которых неактивный – псевдоген; остальные кодируют фрагменты из 12-14 остатков аминокислот; 3) C_κ-ген кодирует постоянный фрагмент каппа-цепи. Рекомбинация начинается с объединения одного из V_κ-гена с одним J-мини-геном. Это происходит путем «делеции» – удаления тех нуклеотидов, которые находятся между ними, с помощью ферментов – эндонуклеаз, детерминируемых генами RAG1 и RAG2. В результате формируется V_κ-локус, состоящий из трех экзонов. Возможное число вариантов к-цепи – $250 \times 5 = 1225$. Для лямбда-легких цепей (гены в хромосоме 22) известны два локуса, в каждом из них есть один V_κ-ген и по два J- и C-гена. Однако рекомбинация сходна.

Структурная организация генов для *тяжелых цепей* иммуноглобулинов аналогична. Вариабельный участок тяжелой (H) цепи синтезируется под контролем трех случайно объединенных генов V, D (diversity) и J, каждый из которых существует в виде многих аллелей (V_H - около 500, D до 20, J до 6) (рис. 3.6). Вначале объединяются D- и J-сегменты (мини-гены), а затем DJ с V-геном (эта перестройка контролируется особыми генами рекомбинации – RAG1 и RAG2). После этого VDJ-генный комплекс на ранних этапах созревания В-лимфоцита сливается с геном, контролирующим постоянную область C_H. В результате может образоваться приблизительно – $500 \times 20 \times 6 = 60000$ вариантов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Разные тяжелые и легкие цепи тоже соединяются случайно, поэтому число вариантов иммуноглобулинов связывающих разные антигены, т.е. антител увеличивается до 2×10^8 и более. Их разнообразие формируется за счет:

- исходной множественности V-генов и их гипермутабельности (в V_H-гене – 2-4%);
- комбинаций V-генов с различными J и D сегментами;
- использования разных рамок считывания и вставок;
- комбинаций V-доменов легких и тяжелых полипептидных цепей.

Сформировавшиеся комплексы генов VJ легкой и VDJ тяжелых цепей иммуноглобулинов на ранних этапах дифференцировки В-лимфоцита определяют его потенциальную специфичность к антигену. Однако при антигенной стимуляции и пролиферации В-клеток возникают очень частые *соматические мутации* в их V-генах (процесс гипермутации). В результате те В-клетки, которые образуют антитела с большим сродством к антигену, стимулируются, подвергаются селекции и поэтому увеличивается *аффинность* (сродство, сила связывания) антител – «*созревание аффинности*». Процесс мутаций приводит к увеличению специфичности и разнообразия антител, их вариабельность в итоге достигает 10^{17} вариантов.

При созревании В-лимфоцитов под влиянием антигена синтез IgM переключается на другие классы Ig. Для этого VDJ-ген объединяется с СH-генами других классов Ig. Возможно объединение разных VDJ-генов с одинаковым СH-геном, что формирует разные специфичности антител.

Виды антител

Различают *естественные* и *иммунные* антитела. Естественные АТ находятся в организме без предварительного введения антигена (иммунизации). Примером таких АТ являются α - и β -изогемагглютинины сыворотки крови человека I группы, направленные против А и В антигенов эритроцитов людей других групп крови (II-IV) – это чаще антитела класса IgM. У человека есть также IgM-антитела против эритроцитов животных. Встречаются естественные антитела против микробов, которые служат факторами естественного и видового иммунитета. Такие IgM-антитела образует В-1 субпопуляция лимфоцитов.

В небольшом количестве в крови имеются «нормальные АТ», способные взаимодействовать с собственными антигенами организма (аутологичные АТ), они стимулируют дифференцировку клеток.

Иммунные АТ накапливаются и выявляются в сыворотке крови после предварительной иммунизации антигенами. Они связываются с нативными антигенами. Различают несколько видов таких АТ. *Противоинфекционные АТ* образуются после попадания в организм антигенов микробов, вирусов, простейших, грибов, токсинов. Соответственно различают антибактериальные, антитоксические, противовирусные и другие АТ.

Неинфекционные антигены тоже вызывают появление в организме антител. Среди таких антител различают *ксеногенные* (антивидовые - против АГ другого вида), *аллогенные* (внутривидовые - против изоантигенов одного вида) и *аутоантитела* (к собственным антигенам организма).

Каждое антитело может связывать разные антигены.

В зависимости от оптимальной температуры взаимодействия с антигеном различают *холодовые* (реакция от 0 до 18°C) и *тепловые* (37°C) антитела.

Холодовые антитела проявляют цитотоксическую активность при 3-15°C в присутствии комплемента. Чаще это IgM, реагирующие с аллогенными лимфоцитами (изолимфоцитотоксины), или аутолимфоцитотоксины, которые выявляются при аутоаллергических заболеваниях. Холодовые аутолимфоцитотоксины могут разрушать лимфоциты при переохлаждении организма и в условиях гипотермии и тем самым подавлять иммунитет (*феномен простуды*).

Механизмы действия антител:

- нейтрализация активных центров токсинов (токсиннейтрализующий эффект);
- образование комплекса антиген-антитело, который активирует комплемент с последующим лизисом клетки (литический эффект при участии комплемента);
- опсонизация объектов фагоцитоза (усиление фагоцитоза);

- связывание с Fc-рецепторами лейкоцитов, которые приобретают способность специфично взаимодействовать с антигенами ("вооружающий" эффект антител);
- антирецепторные антитела, связываясь с соответствующим рецептором, блокируют или стимулируют функцию клетки (блокирующие и стимулирующие эффекты);
- антитела обладают собственной ферментативной активностью и могут расщеплять (медленно) некоторые субстраты (*абзимная активность*).

Бивалентные АТ (обычно класса Ig G), имеющие 2 активных центра, получили название *полных АТ*. Наряду с ними существуют моновалентные *неполные АТ*, у которых действует один связывающий активный центр из-за пространственной блокировки второго центра.

Сила связывания (сродство) одного активного центра АТ с эпитопом антигена получила название **аффинности (аффинитета)**. *Прочность* связывания всей иммуноглобулиновой молекулы с антигеном называется **авидностью (авидитетом)**. Обычно она прогрессивно увеличивается с увеличением количества активных центров в иммуноглобулиновой молекуле. Отсюда наибольшей авидностью обладают IgM.

При иммунизации антигеном в сыворотке крови появляется широкий спектр АТ с различной аффинностью. Это обусловлено тем, что антиген стимулирует большое количество клонов В-клеток. Получаемые таким образом поликлональные иммунные антитела и сыворотки представляют смесь иммуноглобулиновых молекул различных классов.

Иммунные комплексы образуются при взаимодействии активных центров (паратопов) антител и детерминант (эпитопов) антигенов в нейтральной среде (рН 7,2-7,3) за счет связей Ван-дер-Ваальса (нековалентная связь – наименьший энергетически выгодный радиус между атомами), водородных (атомы водорода в составе функциональных групп), электростатических и гидрофобных. При изменении рН среды в кислую (менее 6,0) или щелочную (более 8,0) стороны иммунный комплекс распадается на свободные антиген и антитело.

Взаимодействия антител и антигенов вызывают феномены агглютинации, преципитации и лизиса. Иммунные комплексы активируют комплемент по классическому пути, связывая его C1q компонент СН₂ доменом Fc-фрагмента IgG или IgM. Если эти Ig-антитела направлены против антигенов мембраны клетки, то она при этом лизируется.

При обычном иммунном ответе иммунные комплексы (ИК) связываются CR-1-рецепторами эритроцитов и утилизируются в селезенке, а также Fc-рецепторами лейкоцитов (нейтрофилов, макрофагов), фагоцитируются и расщепляются. При их патологическом накоплении возникают «иммунокомплексные реакции».

Моноклональные антитела разработаны на основе соматической гибридной технологии. Такие АТ моноспецифичны, направлены к одному эпитопу АГ. Для их получения мышей иммунизируют изучаемым антигеном (в клеточной или растворимой форме). Из селезенки иммунизированных животных по-

лучают суспензию клеток, среди которых есть антителообразующие. Затем проводят слияние этих антителообразующих В-клеток, которые долго не живут, с В-клетками мышинной опухоли – плазмоцитомами (делятся непрерывно, «бессмертные» клетки). Сама плазмоцитома к синтезу АТ не способна. Слияние генов этих клеток под одной клеточной мембраной (с помощью полиэтиленгликоля) приводит к появлению гибридных клеток. Они приобретают способность к синтезу специфических антител (от иммунных В-лимфоцитов) и становятся долгоживущими, непрерывно делящимися (как плазмоцитома). Чтобы их выявить, взвесь клеток культивируют в специальной среде, в которой не растут обычные негибридные клетки.

Из выращенной смеси гибридных клеток выделяют по 1 клетке и помещают в одну лунку с жидкой питательной средой и размножают (клонировать). После роста клонов в их надосадочной жидкости ищут антитела к изучаемому антигену. После их обнаружения в одной из лунок соответствующий клон отбирают и размножают. Накопившийся клон клеток продуцирует моноклональные АТ, специфичные к единственному эпитопу изучаемого антигена.

Моноклональные АТ оказались исключительно удобным диагностическим средством. С их помощью выявляют антигены бактерий и вирусов, маркеры клеточных популяций, гормоны, медиаторы и т.д.

Для лечения их используют реже, так как после введения человеку они вызывают выработку АТ к иммуноглобулинам мыши и аллергические реакции.

Химерные антитела – искусственные антитела, в которых постоянная часть цепей синтезирована генами человека, а переменная – генами мышинной гибридомы (мАТ). Они менее антигенны при лечении больных. Другим вариантом этих антител являются «замещенные», в которых только контактирующие с антигеном участки переменных доменов («минимально узнающие пептиды») являются мышинными, а остальная часть молекулы человеческая.

3. Аллергия, виды и типы аллергических реакций, аллергены

Гиперчувствительность и гиперреактивность

Реакции организма на любые патогены бывают *нормергическими*, гипо- или *анергическими* и *гиперергическими*. Вид зависит от наследственности и патогенов.

Проблема изменения реактивности человека на внешние раздражители интересует медицину уже много веков. *Норма реактивности* – это та срединная черта, которая отличает больного от здорового. Снижение реактивности, *гипоергический* и *анергический* ответ свойственны иммунодефицитам.

Гиперергическая реактивность зависит от *гиперчувствительности* структур, реагирующих на патоген и *гиперреактивности*, как ответной реакции организма.

Гиперчувствительность – это ответная реакция организма на низкие дозы аллергенов (специфическая) или любые вещества и физические факторы (неспецифическая), которые не вызывают такой реакции у подавляющего большинства ($\approx 85\%$ и более) здоровых людей, а только у генетически предрасположенных.

Гиперчувствительность зависит от количества и аффинности рецепторов клеток, взаимодействующих с конкретным патогеном, и активности структур, воспринимающих сигналы этого взаимодействия. Она реализуется через гиперреактивность.

Гиперреактивность – повышенная ответная реакция организма с клиническими симптомами или признаками на низкие или большие дозы патогена, которые не вызывают такой реакции у большинства людей. Она может быть неспецифической и специфической (при участии антител). Гиперреактивность как совокупный ответ организма зависит не только от исходных клеток, реагирующих на патоген, но и от других клеток, вовлекаемых в ответную реакцию, которую они обычно усиливают.

Гиперреактивность как гиперергическая реакция, генетически зависима и отражает эволюционно сложившиеся механизмы поддержания гомеостаза организма, основной особенностью которого являются многоступенчатое усиление сигналов вторичного ответа через медиаторы и клетки.

Аллергия – совокупная реакция организма базируется на специфической гиперчувствительности. Гиперчувствительность при аллергии первична и обеспечивается антителами и рецепторами иммунных Т- и В-лимфоцитов, связывающими аллергены, запускающими дальнейшее развитие иммунной реакции с вовлечением в ответ других клеток, что и приводит в итоге к развитию *гиперреактивности* как конечной фазы аллергии, проявляющейся аллергическим воспалением, которое отличается механизмом развития от других видов воспалительных реакций.

Неспецифическая гиперчувствительность (НГ), опосредуется системой врожденного иммунитета, а также нервной и эндокринной системами. Часто она дозозависима и наблюдается только на большие дозы патогена. Ее приме-

ром может служить неиммунная активация комплемента через альтернативный или лектиновый путь с появлением анафилатоксинов и клиникой анафилаксии (шока). Например, после внутривенного введения более 50-100 мл какого-то лекарственного средства. К ней же можно отнести дегрануляцию базофилов, эозинофилов и нейтрофилов под влиянием неспецифических агентов и физических факторов (холод, тепло, вибрация, солнечные лучи, физическая нагрузка), что клинически сопровождается крапивницами, астмой и другими заболеваниями.

Гиперреактивность может быть обусловлена избыточной продукцией клетками цитокинов, что обусловлено наличием полиморфных аллелей генов, обеспечивающих повышенный синтез провоспалительных цитокинов, например, ФНО α , ИЛ-1 β и др. Функциональный полиморфизм генов цитокинов широко распространен и предрасполагает к заболеваниям.

Определение и виды аллергии

Термином «**аллергия**» (allos – другой, ergos – действие) в 1906 г К. Пирке обозначил *приобретенное* изменение специфической реакции организма на антигены, аллергическим воспалением.

Понятие «*атопия*» (от греч. «атопос» – отклоняющийся от нормы, необычный) ввели А. Кока и Р. Кук (1923 г.) для обозначения наследственных клинических форм повышенной чувствительности: «атопическими» называют аллергические заболевания (АЗ) с наследственной предрасположенностью и IgE-зависимым, немедленным механизмом развития.

П. Портье и Ш. Рише (1902 г.) описали феномен «анафилаксии», который наблюдался после повторных инъекций собакам чужеродных белков, что приводило их к гибели (клиника анафилактоического шока).

Все перечисленные феномены отражают одно явление – аллергию.

Аллергия – это специфическая гиперчувствительная вторичная иммунная реакция на аллерген, которая сопровождается гиперреактивным повреждением тканей.

При первом контакте с антигеном – будущим аллергеном, развивается обычная иммунная реакция, если нет неспецифической гиперчувствительности.

Аллергия как реакция характеризуется *повышенной специфической чувствительностью* на раздражитель-аллерген, наличием усилителей реакции – первичных медиаторов, активацией неспецифических клеток эффекторов, выделением вторичных медиаторов и повреждением ими собственных клеток и тканей, т.е. развитием в итоге реакций *гиперреактивности*. Многоэтапность и разнообразие участвующих клеток – основная черта аллергических реакций, важная для их диагностики и лечения.

Специфичность аллергической реакции зависит от появления в организме антител (обычно иммуноглобулинов класса Е или, реже, IgG) а также иммунных Т-лимфоцитов (Тх 2 или Тх 1) к определенному аллергену. Они возникают после первого контакта с антигеном и количество их увеличивается при новых контактах. Основные отличия аллергической реакции от обычной вторичной

иммунной реакции – количественные и качественные, обусловленные накоплением «аллергических» антител и медиаторов аллергии.

Аллергия развивается через определенный *период сенсibilизации* - это время с момента первого контакта с антигеном до возникновения способности организма отвечать повышенной аллергической реакцией на новый контакт с ним. Период сенсibilизации длится от нескольких дней (не менее 7) до нескольких месяцев, в течение которых развивается обычная иммунная реакция. В результате аллергической реакции, сопровождаемой гиперреактивностью, выделяется большое количество биологически активных веществ – *медиаторов и цитокинов аллергии*.

Наследственная, генетическая предрасположенность определяет развитие аллергии на конкретный аллерген. Группа генов, ответственных за аллергию, локализуется в 5-й и 11-й хромосомах. Они контролируют синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, т.е. цитокинов, участвующих в аллергических реакциях. У «аллергиков» активность группы проаллергических генов повышена, что приводит к избыточной продукции цитокинов воспаления и IgE-антител. Развитие аллергии зависит от лимфоцитов врожденного иммунитета (ILC), субпопуляции которых контролируются транскрипционными факторами GATA3 и RORα. Взаимодействуя своими PRR-рецепторами с потенциальными аллергенами, они выделяют ИЛ-4, ИЛ-5 и другие проаллергические цитокины.

Виды и типы аллергии

По механизму развития аллергические реакции делятся на два вида: *немедленные аллергические реакции и замедленные аллергические реакции*. Оба вида – результат иммунного аллергического, гиперреактивного воспаления.

Немедленные аллергические реакции зависят от наличия антител различных классов к аллергену, развиваются быстро: от нескольких секунд (анафилактический шок) до 12 часов (крапивница), а чаще всего через 30 минут. Это *повышенная чувствительность немедленного типа (ПЧНТ)* или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). К реакциям немедленного типа относятся анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, антирецепторные, аллергенспецифические гранулоцит- и тромбоцитопосредованные реакции.

Реакции, развивающиеся через 4-12 часов после контакта с аллергеном, называют *отсроченными*, "поздними".

Замедленные аллергические реакции развиваются через 24-72 часа и обусловлены взаимодействием аллергена с сенсibilизированными, иммунными Т-лимфоцитами – это *повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ)* или гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

Несмотря на то, что немедленные и замедленные реакции принято обозначать как «*гиперчувствительность*», на деле они – следствие «*гиперреактивности*».

Все аллергические реакции имеют четыре стадии развития: *иммунологическую* (взаимодействие антител или Т-клеток с аллергеном), *патохимическую*, *медиаторную* (выделение медиаторов), *патофизиологическую* (нарушение функций тканей и органов), *клиническую* (проявление аллергии).

Неспецифическая гиперчувствительность и гиперреактивность

При этом виде реактивности отсутствует иммунологическая специфическая стадия аллергии, нет антител и иммунных Т-клеток. Она реализуется клетками и гуморальными факторами врожденной системы иммунитета, а также нервной и эндокринной системами. Основой ее служат генетически обусловленные синдромы гиперреактивности и дисрегуляция гранулоцитов, лимфоцитов, макрофагов, системы комплемента. Под влиянием патогенов ими выделяются медиаторы – гистамин, лейкотриены, серотонин, брадикинин, нейромедиаторы, гормоны и цитокины. Патогенами служат *различные неспецифические агенты и воздействия*: физические факторы (холод, физическая нагрузка), продукты бактерий, их токсины, лекарства, дымы, химические вещества, психоэмоциональные факторы. Типичный пример этих реакций – *холодовая крапивница*. У людей с повышенной чувствительностью к холоду возникает гиперемия и отек кожи открытых участков тела. Выделившиеся медиаторы вызывают повреждение клеток и тканей такие же по клинике как при АЗ. Гиперчувствительность к лекарствам часто обусловлена неиммунными механизмами. Аспирин и НПВП индуцируют синтез лейкотриенов и простагландинов.

Существует три группы механизмов развития неспецифической гиперчувствительности и гиперреактивности: одна – осуществляется преимущественно системой врожденного иммунитета с возможной неспецифической активацией Т- и В-лимфоцитов, другая – нервной и эндокринной системами, третья – может быть при участии всех систем, что определяет тяжесть клинического процесса.

Прямая дегрануляция базофилов под влиянием поллютантов и эндогенных медиаторов – аналог аллергических реакций I типа. Она может индуцироваться пищей и химическими веществами, лекарствами, холодом, бактериями и их токсинами. Сильные дегрануляторы – кальциевые ионофоры, вещество Р, медиаторы и цитокины, протеазы и другие ферменты аллергенов.

Цитотоксическое действие естественных киллеров близко по механизму аллергическим реакциям II типа, ЕК могут активироваться под влиянием содержащихся в пище веществ, вирусов, интерферона, лекарств, цитокинов и других агентов.

Альтернативный путь активации комплемента – аналог реакций III типа, иммунокомплексных запускается веществами пищи, бактериями, их продуктами, декстранами, лекарствами, физическими агентами (холод и др.), возникают *анафилотоксины*.

Секреция Т- и В-лимфоцитами цитокинов и интерлейкинов индуцируется многими агентами, особенно суперантигенами, бактериальными полисахаридами, растительными и животными лектинами. Мощными активаторами Т-лимфоцитов являются фитогемаггютинин, конконавалин-А, В-лимфоцитов – митоген лаконоса и другие вещества. Попадая с пищей или в дыхательные пути – на производстве белковых лекарственных средств (соя, касторовое масло и др.) лектины активируют лейкоциты и вызывают выделение медиаторов воспаления, индуцируя воспалительные процессы аналогичные аллергическим.

Любые патогены активируют нервную и эндокринную системы, которые выделяют свои медиаторы и стимулируют неспецифическую гиперчувствительность и гиперреактивность.

Аллергены

Аллергены – это различные вещества, антигены или гаптены, которые при повторном проникновении в sensibilized организм вызывают аллергическую реакцию. Различают **неинфекционные** и **инфекционные** аллергены. В соответствии с международной номенклатурой аллергены обозначают тремя буквами – название рода, одной – вида, цифрой – номер аллергена: Bet v 1 (береза), Mal d 3 (яблоко) и т.д., хотя еще используются экстракты аллергенов из исходного материала для диагностики и лечения, включающие главные и второстепенные аллергены, получены рекомбинантные главные аллергены соответственно нумеруемые.

К **неинфекционным** аллергенам относятся: вещества растений (пыльца – пыльцевая аллергия, плоды – пищевая аллергия); животных и птиц – пищевые аллергены (молоко, яйцо), эпидермальные (шерсть, перо); бытовые аллергены – домашняя пыль (постельные клещи – дерматофагоиды, библиотечная пыль, шерсть домашних животных, синтетические изделия и др.); лекарственные и медикаментозные – практически все лекарства и медикаменты; аллергены насекомых (яды и др.); профессиональные – различные химические вещества (в том числе синтетические изделия), лаки, краски, неорганическая и органическая пыль, аэрозоли веществ.

В группу **бытовых аллергенов** обычно включают домашнюю и библиотечную пыль, перо подушек. Однако состав бытовых аллергенов очень широк и во многом зависит от особенностей каждой конкретной квартиры, ее обстановки, наличия в ней животных, птиц, аквариумных рыб, ковровых изделий, различных химических веществ, увлажнителей и кондиционеров воздуха, способствующих появлению грибов и бактерий.

Домашняя пыль – гетерогенная по составу группа аллергенов. В нее входят аллергены постельных клещей рода *дерматофагоидов*, вещества животного (шерсть, эпидермис, аллергены слюны и секретов животных) и синтетического происхождения (предметы обихода).

Эпидермальные аллергены шерсти и перхоти животных – нередкая составная часть домашней пыли. Они имеют самостоятельное значение и могут быть профессиональными аллергенами. Причиной заболевания служит контакт с животными, содержащимися в квартире (кошки, собаки и др.), или уход за домашними животными (коровы, лошади, овцы, кролики и др.).

Перья домашних птиц вызывают аллергию как бытовой аллерген (подушки, комнатные птицы) и как профессиональный – у рабочих птицефабрик.

Мероприятия по элиминации бытовых аллергенов включают регулярную тщательную уборку жилых помещений, удаление мебели, вещей и предметов обихода, содержащих аллергенные вещества, животных, птиц, рыб и др.

Пыльцевые аллергены являются причиной поллиноза. Основным аллергеном ранней весной является пыльца деревьев (ольхи, орешника, березы и др.); в

начале лета – пыльца злаковых трав (тимopheевка, лисохвост, мятлик, ежа, райграс и др.); в конце лета – пыльца сорных трав (лебеда, полынь). Составные части растений нередко выступают как пищевые, производственные или бытовые аллергены. Сильные аллергены – семена хлопка, льна, клещевины обыкновенной и продукты их переработки, входящие в состав пищевых продуктов, а также применяемые в промышленности масла, краски, чай, линолеум и т. д. Стебли и листья растений содержат ряд веществ (лактонов), вызывающих контактные аллергические реакции (крапивницу, дерматит).

Латексная аллергия развивается на белки каучуконосных растений (астма, дерматиты и крапивницы), проявляется как на изделия из латекса (перчатки и др.), так и как перекрестная пищевая аллергия на овощи, фрукты (бананы, авокадо, томаты, картофель).

Химические аллергены широко распространены в окружающей среде, на производстве и в быту. Это могут быть простые, но высокоактивные вещества, выступающие в роли *гаптенов*, или более сложные макромолекулы, способные индуцировать иммунный ответ. Не являясь полноценными антигенами, гаптены соединяются с биологическими молекулами (белками, аминокислотами и др.) и создают полноценные аллергены.

Существует прямая связь между аллергией к химическим веществам и лекарственной, пищевой, бытовой и даже пылевой аллергией. Так, с лекарствами-аллергенами некоторые химические вещества имеют общие химические детерминанты и, следовательно, способны вызывать перекрестные аллергические реакции. Аналогичные реакции могут возникать при употреблении пищи, содержащей пищевые добавки (консерванты, красители и пр.) или примеси сходных по строению химических соединений. Химические аллергены способны сорбироваться на зернах пыльцы растений и, вместе с ней, попадая в дыхательные пути, могут быть причиной аллергической реакции.

Основным источником химических аллергенов является промышленное производство. Контакт с ними – главная причина *профессиональных аллергических заболеваний*, круг которых широк и зависит от конкретных условий работы. Рост аллергии к химическим веществам во многом связан и с загрязнением окружающей среды (воздуха, воды, почвы) отходами производства.

Лекарства и медикаменты являются аллергенами, особенно для медработников, работников фармацевтических производств, аптек. Практически любое лекарственное средство может быть аллергеном или способно вызывать неспецифические реакции гиперчувствительности.

Инсектные аллергены содержатся в яде, слюне и теле насекомых, поэтому они могут вызывать реакции различными путями. Наиболее распространена аллергия к яду перепончатокрылых (пчел, ос).

Пищевые аллергены: молоко, рыба и рыбные продукты, яйца, мясо животных и птиц, злаки, бобовые, орехи, овощи и фрукты. Наряду с аллергическими реакциями на пищу, возможно, развитие неспецифических псевдоаллергических реакций. Наиболее часто такие реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином (ферментированные сыры, вина, квашеная капуста, ветчина, свиная печень, филе сельди), тирамином (сыры: рокфор,

камамбер, чеддер, плавленый и др., пивные дрожжи, маринованная сельдь), гистаминолибераторами.

Инфекционными аллергенами служат бактериальные, грибковые, вирусные и паразитарные антигены. Особенность этой группы экзогенных аллергенов заключается в том, что аллергия к ним может возникать как вследствие инфекционного процесса, так и без него, – в результате проникновения в организм сапрофитных форм микробов, спор грибов, их фрагментов.

Аллергены грибов широко распространены и являются причиной микотической аллергии. Грибы могут алергизировать организм двумя, путями: 1) в связи с микотическими поражениями кожи и органов, 2) как сапрофиты, наиболее часто при вдыхании их спор или при поступлении в желудочно-кишечный тракт с пищей. Спорами из воздуха чаще сенсибилизируют альтернария, пенициллы, аспергиллы, мукор, ризопус, кандиды. Спор грибов много в воздухе мукомольных (аспергиллы, альтернарии и др.), текстильных (аспергиллы, пенициллиум, фузариум) и кожных (мукор, пенициллиум) предприятий.

Диагностика *грибковой аллергии* основывается на данных анамнеза, клиники и специфического обследования *in vivo* и *in vitro*, для чего используют лекарственные средства аллергенов грибов различных видов. Среди атопических заболеваний аллергия к грибам встречается в 10-57% случаев.

Клиника сапрофитной грибковой аллергии разнообразна. Наблюдаются риниты, конъюнктивиты, по проявлениям близкие к поллинозу, БА, аллергические альвеолиты, поражения желудочно-кишечного тракта, дерматиты и др.

Паразитарные аллергены. Гельминты выделяют вещества, вызывающие аллергические реакции немедленного и замедленного типа. Сенсибилизация организма хозяина зависит от стадии развития паразита, массивности заражения, локализации очага инвазии, частый ее признак – эозинофилия (более 5-10%).

Аллергены вирусов – это ферменты и комплексные антигены – модифицированные вирусом тканевые компоненты. Респираторные вирусные инфекции, грипп часто предшествуют аллергическим заболеваниям. Вирусы не только сами индуцируют иммунный ответ, но могут его модифицировать в сторону гиперреактивности.

Этиологическая роль аллергенов. Существует связь между отдельными видами аллергенов и конкретными заболеваниями. Бытовые аллергены – причина респираторной аллергии – астмы, ринитов. Однако они же участвуют в патогенезе атопического дерматита. Пищевые аллергены как бы причина гастроэнтеральной патологии, но они могут индуцировать астму; грибковые – задействованы в респираторной и кожной аллергии. Очевидно, что *представители разных видов аллергенов могут быть причиной аллергии в любых «шоковых» органах* – от кожи до легких и сердца. Поэтому нередко наблюдаются комбинированные клинические проявления атопии, такие как – астма – ринит – дерматит, что обозначается как «*атопическая болезнь*», «*атопический синдром*», «*кожно-респираторный синдром*».

Для диагностики и лечения выпускаются стандартизированные наборы аллергенов всех видов.

4. Характеристика иммунотерапевтических средств: применение в иммунотерапии иммунодефицитных болезней

Иммунотерапия и иммунопрофилактика

Иммунотерапия (ИТ) – способы лечения заболеваний путем различных воздействий на систему иммунитета (СИ).

Иммунопрофилактика (ИП) включает способы воздействия на СИ для предупреждения возникновения заболеваний или их рецидивов. Обычно она используется для предупреждения инфекций у здоровых людей в виде специфической вакцинопрофилактики. Другой ее вариант – профилактика рецидивов аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, поллинозов и др.) путем иммунотерапии алерговакцинами, третий – вакцинация против онкогенных папилломавирусов.

Иммунокоррекция – совокупность методов лечения, обеспечивающих исправление дефектов в СИ. Иммунокоррекция включает реконструктивные операции – пересадку органов и клеток системы иммунитета и, наоборот, удаление органов, клеток, молекул СИ у больных. Пересадки костного мозга и особенно генная терапия иммунодефицитов (например, дефицита аденозиндезаминазы) – наиболее яркие примеры иммунокоррекции.

Иммуномодуляция – временное повышение или снижение тех или других показателей иммунологической реактивности. Средства, вызывающие иммуномодуляцию, называются **иммуномодуляторами**. Круг веществ, обладающих иммуномодулирующими свойствами, непрерывно растет. Часто такие свойства находят у препаратов, ранее использовавшихся с иной целью – для лечения некоторых заболеваний. Это указывает на то, что система иммунитета высокотропна к различным веществам, особенно ксенобиотикам.

Иммунореабилитация (ИР) – комплекс иммунологических, иммунокорректирующих, иммунопрофилактических, социальных, экологических, биомедицинских мероприятий, направленных на восстановление измененной иммунологической реактивности больного – реконвалесцента или популяции определенного контингента населения.

Индивидуальная иммунореабилитация – комплекс мероприятий, направленных на восстановление измененной иммунной реактивности больного в тех случаях, когда показатели СИ не нормализуются после проведенного лечения, несмотря на клиническое выздоровление. Сохранившиеся модуляции в СИ служат основой для рецидивирования заболевания.

Иммунореабилитация особенно необходима населению, проживающему в экологически неблагоприятных регионах, таких как зоны Чернобыля.

Экологическая иммунореабилитация – это устранение иммунотропных воздействий факторов внешней среды, приводящих к временным иммуномодуляциям у здоровых людей и вызывающих стойкие иммуномодуляции у больных, реализуемые как иммунодефициты, аллергия, аутоаллергия, лимфопролиферативные синдромы. Поэтому все меры по ликвидации

загрязнения окружающей среды – воздуха, воды, растений; получение экологически чистой пищи составляют ее основу.

Применение иммунокорригирующих средств всегда должно обосновываться как клиническими, так и лабораторными данными обследования больного.

Основные задачи иммунотерапии:

- повышение сниженной иммунологической реактивности;
- угнетение повышенной реактивности при аллергии и аутоаллергии;
- замещение недостающих факторов СИ при иммунодефицитах.

В связи с особенностями иммунотерапии и иммунопрофилактики разных заболеваний необходимо выделить следующие ее группы:

- иммуносупрессивная терапия заболеваний с повышенной реактивностью (аллергических и аутоиммунных болезней);
- иммунокоррекция первичных и вторичных дефицитов системы иммунитета;
- иммунотерапия опухолей и лимфопролиферативных заболеваний;
- иммуносупрессия посттрансплантационных реакций;
- иммунокоррекция нарушений репродукции.

По действию на систему иммунитета различают следующие виды ИТ и ИП:

Стимулирующие – используются для иммунопрофилактики инфекционных заболеваний.

Подавляющие – применяются для угнетения иммунных реакций при аллергии и аутоиммунных заболеваниях.

Специфические – используются препараты антигенов или антител, специфичные по отношению к возбудителю или антигену.

Неспецифические включают воздействия на систему иммунитета химических веществ, физических факторов и антигенов, неспецифичных по отношению к возникшему патологическому процессу.

По механизму действия различают *активную* ИТ и ИП – система иммунитета активно отвечает на введенный препарат (антигены, вакцины) и *пассивную* ИТ и ИП, когда в организм вводят готовые антитела (антисыворотки, иммуноглобулины).

С учетом свойств и механизмов действия препаратов различают 5 видов специфической и 5 видов неспецифической ИТ и ИП.

Специфическая активная (стимулирующая) ИТ приводит к стимуляции или подавлению иммунных реакций. Она является наиболее древним видом и тесно связана с ИП инфекционных заболеваний и в онкологии.

Применяются вакцины, анатоксины, антигены.

Специфическая подавляющая активная ИТ основывается на индукции толерантности к антигену, десенсибилизации или гипосенсибилизации. Толерантность к антигену – пока экспериментальный феномен и наблюдается при введении его в организм в эмбриональный или ранний постнатальный период, а также при резком угнетении иммунных реакций на фоне иммунодепрессивной

терапии. В клинике наиболее широко используется вариант этой ИТ – десенсибилизация или *иммуноотерапия аллергенами*, когда аллерген вводят больным с аллергией.

Специфическая адоптивная ИТ заключается в том, что больному вводят готовую антигенспецифическую информацию, поэтому этот вид иммунотерапии называют «воспринимающей» (адоптивной). Среди препаратов, способных передавать антигенспецифическую информацию, известен антигенспецифический «фактор переноса», полученный из лейкоцитов.

Специфическая пассивная ИТ может быть заместительной и подавляющей.

При *заместительной СПИ* в организм больного вводятся готовые специфические защитные факторы СИ. Широко используются специфические иммуноглобулины (антитела) в виде иммунных сывороток или очищенных препаратов Ig.

Подавляющая специфическая ИТ и ИП отличается тем, что антитела вводятся с целью угнетения иммунной реакции организма. Этот вид ИП применяют для профилактики резус-конфликта при беременности: вводят резус-отрицательным женщинам в период беременности резус-положительным плодом анти-резус-антитела, подавляющие синтез антител матери.

Неспецифическая активная ИТ делится на стимулирующую и подавляющую (иммуносупрессивную).

Неспецифическая стимулирующая включает применение довольно большого круга веществ и факторов: биологических, химических, физических, обладающих свойствами адъювантов и иммуномодуляторов.

Неспецифическая адоптивная стимулирующая ИТ заключается в восприятии СИ реципиента стимулирующих сигналов от гормонов и других факторов СИ, введенных извне. Такие эффекты свойственны гормонам тимуса, костного мозга, селезенки и лимфоузлов.

Неспецифическая пассивная ИТ проводится как заместительная или подавляющая.

Заместительная неспецифическая пассивная ИТ характеризуется тем, что готовые неспецифические факторы иммунитета и клетки вводятся больному, у которого имеется их недостаточность.

Для *подавляющей*, или *иммуносупрессивной неспецифической ИТ* используются различные вещества и способы, угнетающие все или отдельные (индуктивную, пролиферативную, эффекторную) фазы иммунного ответа. Такими веществами в первую очередь являются глюкокортикостероиды, иммунодепрессивные и антимедиаторные средства.

Иммунорегулирующая, таргетная («прицельная», мишеневая) **терапия** основана на управлении иммунным ответом путем воздействия на его ключевые молекулы. Можно отменить супрессию Treg клетками иммунного ответа при росте опухолей или инфекциях мАТ против их CTLA-4, PD-1 рецепторов или TGF β и ИЛ-10 супрессивных цитокинов; активировать иммунный ответ другими антителами – против их молекул активации – CD28 и др.

ИТ общая, местная (регионарная), комбинированная и монотерапия. Общая ИТ заключается в том, что препарат или другой агент, вводимый в организм, равномерно действует на всю СИ. При регионарной ИТ препарат или воздействие применяется на местный очаг поражения, например, путем электрофореза вещества через кожу, путем ингаляций аэрозолей препаратов, промывания лакун миндалин, регионарной перфузии и т.д. При этом, во-первых, уменьшается общее резорбтивное, иногда токсическое действие препаратов (кортикостероидов, иммунодепрессантов) на организм, во-вторых, осуществляется наиболее интенсивное их влияние на местный иммунитет, нередко играющий ведущую роль в патологическом процессе.

Комбинированная ИТ, в отличие от использования отдельных средств (монотерапия), включает как применение нескольких препаратов, действующих на разные звенья СИ, так и сочетание разных способов и средств общего и местного воздействия.

Выбор средств, определение вида и способа иммунотерапии. Для правильного выбора метода ИТ и иммунокоррекции необходим точный диагноз вида, степени тяжести заболевания. Поэтому назначению лечения предшествует общеклиническое и иммунологическое обследование, установление не только клинического, но и иммунологического диагноза.

Иммуностимуляция назначается при иммунодефицитных болезнях, сопровождающихся сниженными показателями лейкоцитов, Т-, В-лимфоцитов, моноцитов-макрофагов, или гранулоцитов и комплемента.

Иммунодепрессивные (иммуносупрессивные) методы применяются в основном при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, когда есть увеличение уровня соответствующих антител и высокая Т-клеточная сенсibilизация.

Общие принципы назначения иммунокорригирующих препаратов:

1. Тщательное клинико-иммунологическое обоснование их назначения конкретному больному.
2. Исключение возможных побочных эффектов (токсических, аллергических).
3. Безопасность способов и путей введения.
4. Существенная фармакоэкономичность курса лечения данным препаратом.

Имунофармакология – наука о структуре, механизмах действия, побочных эффектах, биотрансформации и элиминации иммунотерапевтических средств (ИТС).

Важнейшим свойством ИТС, которое отличает их от других лечебных препаратов, является высокий тропизм и сродство к клеткам СИ.

Иммуотропность определяется специфическим связыванием вещества с рецепторами или медиаторами иммунокомпетентных клеток и изменением при этом их функции. Чем специфичнее и сильнее связывание, тем в большей степени иммуотропено лекарственное средство. Хотя большинство лекарств опосредованно влияют на СИ, не все они удовлетворяют этому требованию, поэтому не относятся к ИТС. С другой стороны, многие ИТС действуют не только

на СИ, но и на другие клетки и ткани и вызывают осложнения. Это касается как иммунодепрессантов, так и иммуномодуляторов. Наиболее избирательными ИТС являются антигены, аллергены и антитела, которые специфично модифицируют иммунный ответ к конкретному агенту.

Идеальный иммунотерапевтический препарат должен быть высокоиммунотропным и стимулировать или угнетать клетки только определенной популяции или субпопуляции через определенные рецепторы (*таргетная терапия*).

Источником новых ИТС служат клетки СИ и их продукты, растения, неорганические и органические химические вещества, в том числе такие, которые не встречаются в природе (ксенобиотики), микробы и вещества, выделяемые из них; физические факторы. В последние годы ИТС получают биотехнологическими методами. Путем гибридизации антителопродуцентов получены моноклональные антитела против многих антигенов. Методами генной инженерии созданы интерфероны, интерлейкины, а также противовирусные вакцины.

В зависимости от вида применяемых ИТС следует различать: ***иммунобиотерапию, иммунохимиотерапию и иммунофизиотерапию***. Каждая группа ИТС включает как иммуностимуляторы, так и иммунодепрессанты. Эффект зависит от дозы, условий применения и в целом отличается у разных индивидуумов.

По происхождению известны 3 группы ИТС: 1) *биологические*, происходящие из клеток и тканей живых организмов (животных, человека, микробов, растений); 2) *химические* (природные и синтетические); 3) *физические* (лучевая энергия, ультразвук, магнитное поле и др.).

В 1-ой группе мощными иммуномодуляторами являются бактерии, грибы и их продукты: лизаты клеток, отдельные компоненты (ЛПС, пептидогликаны, рибосомы, нуклеиновые кислоты и биологически активные фрагменты бактериальной стенки, цитоплазмы и др.). Они взаимодействуют, в первую очередь, с рецепторами (Toll, NOD и др.) клеток врожденного иммунитета (макрофаги, гранулоциты, дендритные клетки, T γ δ и В1-лимфоциты), которые распознают «патоген-ассоциированные» молекулярные структуры («образы») – РАМР, микробов, а именно, ЛПС, пептидогликаны, маннаны, липотейхоевые кислоты. В результате активации этих клеток выделяются цитокины «тревоги» и воспаления (ИЛ-1, ФНО α и др.), стимулирующие клетки СИ, вовлекающие лимфоциты в иммунный ответ. Эндотоксины и экзотоксины (анатоксины) бактерий не только активируют СИ, но и неспецифически модифицируют ответ, индуцируя выделение медиаторов, активируя комплемент, изменяя соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, нередко в пользу Т-супрессоров.

Эндогенными биологическими иммуномодуляторами являются гормоны (гормоны тимуса, глюкокортикостероиды, эстрогены и др.), нейропептиды, особенно опиоидные пептиды, способные регулировать созревание и активацию Т-лимфоцитов, естественных киллеров.

Мощными ИТС являются дифференцирующие и регулирующие факторы самой СИ (интерлейкины, цитокины и др.) и препараты лимфоидных органов.

Многие *химические лекарственные препараты* (2-я группа) высокотропны к клеткам СИ и являются иммуномодуляторами.

Физические факторы (3-я группа ИТС) могут неспецифически стимулировать или угнетать функции СИ – эффект дозозависим. Они модулируют показатели иммунитета как при непосредственном воздействии на СИ, лимфоидную ткань и лейкоциты крови, так и через стимуляцию выделения различных медиаторов и гормонов эндокринной системы.

Пути введения ИТС разнообразны: инъекционный, парентеральный, пероральный, ингаляционный, сублингвальный, контактный через слизистые оболочки, электрофорезом через кожу и слизистые. Все ИТС могут использоваться как средства монотерапии, а также в комбинации с различными способами лечения или другими иммуномодуляторами, действующими на иные звенья СИ и усиливающими их эффект.

Все ИТС являются иммуномодуляторами, так как ослабляют или усиливают какие-то функции СИ.

Общие показания к иммуномодулирующей (иммунокорректирующей) терапии возникают при наличии иммунопатологии: рецидивов смешанной инфекции в связи с ИД; затяжных и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, при которых предполагается наличие ИД; аутоиммунных заболеваний с дисфункцией иммунитета.

Иммуномодуляторы могут быть не эффективны у больных с первичными генетическими иммунодефицитами. Однако при вторичных иммунодефицитах они могут оказаться наиболее оптимальным методом восстановления функции СИ.

Лекарственные средства бактериального и грибкового происхождения

Бактерии и грибы содержат различные антигены и «патоген-ассоциированные» структуры, распознаваемые клетками врожденного иммунитета. Все они являются сильными активаторами СИ. Иммуномодуляторами служат целые бактериальные клетки (вакцина БЦЖ, стафилококковая вакцина и др.); их лизаты – монобактериальные (рузам и др.) и полибактериальные (бронхо-мунал, ИРС-19 и др.); различные структуры микробов – ЛПС (пирогенал, продигиозан и др.), пептидогликаны (рибомунил и др.), рибосомы (рибомунил), нуклеиновые кислоты (ридостин, нуклеинат натрия), активные фрагменты – глюкозаминмурамилпептид (ГМДП, ликолипид и др.); CpG-олигонуклеотиды (промун, ваксимумун и др.). Лекарственные средства вакцин связываются преимущественно *эндоцитозными* рецепторами (маннозными, скавенджер) АПК, которые расщепляют их до пептидов, индуцирующих в комплексе с HLA-молекулами I и II класса развитие специфического иммунитета. Однако многие структуры микробов связываются с сигнальными TLR-11 и NOD2 рецепторами клеток СИ и активируют их. Поэтому специфические лекарственные средства-агонисты этих рецепторов – это производные мурамилпептидов – ГМДП-агонист NOD2 цитоплазматического рецептора, имиквимод-агонист TLR-7, -8 и др. На основе мурамилпептидов создан ряд иммуномодуляторов: ликолипид, ImmTher, мурабутид (N-ацетил-мурамил-L-аланил-D-изоглутамина-n-бутиловый эфир), ромуртид и др.

Лекарственные средства из бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов) используются при различных заболеваниях. Особенностью этих иммуностимуляторов является высокий тропизм к клеткам СИ, в частности к макрофагам. Липополисахариды особенно сильно активируют фагоциты, макрофаги, гранулоциты и продукцию цитокинов (ИЛ-1, ФНО α и др.), стимулирующих лимфоциты.

У больных с измененной иммунологической реактивностью ЛПС способны вызывать поликлональную активацию В-клеток. Этим свойством ЛПС объясняются частые противопоказания к их применению при аллергии и аутоаллергии.

Непременным условием при назначении иммуностимуляции липополисахаридами должен быть достаточный уровень клеток-мишеней (т.е. абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов).

Многие вакцины из условно-патогенных бактерий не только повышают резистентность к конкретному микробу, но и обладают мощным неспецифическим иммуномодулирующим и часто стимулирующим эффектом.

Broncho-Munal (Бронхо-мунал) – лиофилизированный лизат бактерий (*Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Str.vindans*, *Str.pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* и *K.ozaenae*). Повышает количество Т-лимфоцитов и IgG, IgM, cIgA антител, ИЛ-2, ФНО; применяют при лечении инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (бронхиты, риниты, тонзиллиты).

Ribomunyl (Рибомунил) – содержит иммуномодулирующие вещества, представленные сочетанием бактериальных рибосом (*Klebsiella pneumoniae* – 35 долей, *Streptococcus pneumoniae* – 30 долей, *Streptococcus pyogenes* – 30 долей, *Haemophilus influenzae* – 5 долей) и протеогликанов мембраны *K.pneumoniae*. Формирует стойкий иммунитет к инфекционным агентам, обеспечивает длительную ремиссию при хронических бронхитах, ринитах, ангинах, отитах.

Anatoxinum staphylococcus (Стафилококковый анатоксин) очищенный адсорбированный. Предназначен для активной иммунизации при различных заболеваниях, вызванных стафилококком. Стимулирует синтез антитоксических антител.

Broncho-Vaxom (Бронхо-ваксом) – лизат 8 бактерий: *Haemophilus influenzae* B, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*. Усиливает активность макрофагов, нейтрофилов. Применяется при хронических и рецидивирующих инфекциях бронхо-легочного аппарата.

IRS-19 (ИРС-19) – дозированный аэрозоль для интраназального применения, содержит лизат бактерий (диплококки пневмонии, стрептококки, стафилококки, нейссерии, клебсиеллы, моракеллы, палочку инфлюэнцы, *Gaffhyia tetragen*). Стимулирует фагоцитоз, повышает уровень лизоцима, cIgA. Применяют при ринитах, фарингитах, тонзиллитах, бронхитах, бронхиальной астме с ринитом, отитах.

Нуклеинат натрия. Лекарственное средство в виде натриевой соли нуклеиновой кислоты получают методом гидролиза дрожжевых клеток с последующей очисткой. Представляет собой нестабильную смесь нуклеотидов. Стимулирует активность клеток СИ: увеличивает фагоцитарную активность микро- и макрофагов.

Пирогенал. Лекарственное средство получено из культуры *Pseudomonas aeruginosa*. Минимальная пирогенная доза (МПД) – единица измерения активности. Малотоксичен, но вызывает лихорадку, кратковременную лейкопению, которая затем сменяется лейкоцитозом, что является свидетельством иммунокомпетентности больного и иммуностимулирующего эффекта.

Бактериоиммунотерапия. Дисбактериозы сопровождаются иммунодефицитом. Поэтому лекарственные средства естественной флоры, восстанавливая нормальный биоценоз кишечника, нормализуют местный иммунитет. Несмотря на распространенное применение пробиотиков, отсутствуют доказательства длительного приживания введенных живых бактерий. Их влияние ограничивается периодом применения из-за элиминации аутофлорой.

Жидкий концентрат бифидобактерий – микробная масса *B.bifidum*. Подавляет размножение патогенной, гнилостной микрофлоры, участвует в пищеварении, синтезе витаминов, обладает иммуностимулирующей активностью, нормализуют обмен микроэлементов.

Бификол сухой – живые высушенные бифидобактерии и кишечная палочка М17.

Бифидумбактерин форте – лиофильно высушенная микробная масса живых бактерий антагонистически активного штамма *Bifidobacterium bifidum* №1, иммобилизованных на частицах косточкового активированного измельченного угля.

Лекарственные средства лактобактерий. Живые лактобактерии – антагонисты патогенных микробов, выделяют ферменты и витамины. Рекомендуются назначать совместно со специфическими бактериофагами, подавляющими патогенную флору.

Линекс – комбинированное лекарственное средство, содержит три компонента естественной микрофлоры из разных отделов кишечника: в одной капсуле – $1,2 \times 10^7$ живых лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium infantis* v.liberorum, *Lactobacillus acidophilus* и *E.faecium*, устойчивых к антибиотикам и химиопрепаратам. Показания: дисбактериозы у детей и взрослых, нарушения пищеварения и др. (см. выше).

Лекарственные средства колибактерий – живые *E. coli* штамма М-17, являющиеся антагонистами для патогенных микробов. Выделяют ЛПС, стимулирующий иммунитет, а также ферменты и витамины.

Бактиспорин содержит живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма №3Н, продуцирующие биологически активные вещества: протеолитические ферменты, лизоцим, липазы, амилазы, оказывает выраженное стимулирующее действие на фагоцитарную активность клеток крови.

Синтетические иммуномодуляторы. Ликопид. Полусинтетическое лекарственное средство, относится к мурамилдипептидам, близким к бактериаль-

ным и действует через NOD2 клеток врожденного иммунитета, действующее вещество: N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглютамин. Показания: острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания; острые и хронические заболевания дыхательных путей; иммунопрофилактика простудных заболеваний.

Изопринозин (инозин пранобекс, гроприносин, инозиплекс). Стимулирует клетки фагоцитарного ряда и лимфоциты, обладает противовирусным эффектом.

Имунофан (Imunofan) – гексапептид обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием. Усиливает фагоцитоз, пролиферацию Т-лимфоцитов, синтез антител, интерферона.

Метилурацил стимулирует лейкопоз, усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток, выработку антител.

Полиоксидоний – производное N- оксиалифатических полиаминов, обладающих широким спектром фармакологического действия и высокой иммуностимулирующей активностью, активизирует фагоциты, стимулирует Т- и В-лимфоциты.

Тимоген – синтетический дипептид, состоит из остатков глутамина и триптофана. Оказывает стимулирующее действие на Т-лимфоциты.

Галавит (Galavit) – производное аминофталгидрозида с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Рекомендуются при вторичной иммунной недостаточности и инфекциях.

Имунорикс (Пидотимод) – усиливает синтез антител и фагоцитоз.

Интерферогены. Группа веществ, стимулирующих выработку интерферона.

Амиксин – стимулирует образование α , β , и γ -интерферонов, усиливает антителообразование, обладает антибактериальным и противовирусным эффектом.

Арбидол – оказывает ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В. Обладает интерферониндуцирующей активностью.

Циклоферон – стимулирует образование α , β , и γ -интерферонов, увеличивает уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов. Рекомендуются при цитомегаловирусной инфекции, гепатитах, рассеянном склерозе, язвенной болезни желудка, ревматоидном артрите.

Лекарственные средства клеток и органов системы иммунитета

Тимические пептиды и гормоны. Тимусные пептиды обладают общим для всей группы свойством усиливать дифференцировку клеток лимфоидной системы.

Показаниями для назначения лекарственных средств этой группы являются клинические и лабораторные признаки недостаточности СИ: инфекционные или другие синдромы, снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов.

Тактивин, Тималин – комплексы пептидов тимуса животных. Рекомендуются при острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях, ожогах, болезнях, ассоциированных с ИД.

Лекарственные средства крови и иммуноглобулинов. Кровь – главный источник клеток и гуморальных факторов иммунитета. Это лейкоциты, иммуноглобулины, комплемент и др. Введение небольших доз аллогенной совместимой крови (не с целью замещения кровопотери) может стимулировать иммунитет.

Аутогемотрансфузия. При плановых операциях рекомендуется заблаговременная заготовка аутокрови с введением эритропоэтина.

Лейкоцитарная масса используется в качестве средства заместительной терапии при иммунодефиците фагоцитарной системы. Используется при тяжело протекающих острых и хронических инфекционных процессах.

Плазма крови нативная. Переливание осуществляют с учетом совместимости по группам крови. Нативная плазма повышает уровень иммуноглобулинов в крови больного, которые менее агрегированы, поэтому системные реакции наблюдаются реже, обладает дезинтоксикационной активностью.

Лекарственные средства иммуноглобулинов человека. Иммуноглобулин человеческий нормальный внутримышечный изготавливают из смеси более 1000 сывороток крови доноров, благодаря чему он содержит широкий спектр антител разной специфичности. Применяется *внутримышечно* для профилактики и лечения ряда инфекционных заболеваний: гепатита, кори, гриппа и др.

Внутривенные иммуноглобулины (ВИГ) не имеют агрегатов, а содержат нативные молекулы, безопасны в плане переноса вирусных инфекций, позволяют проводить терапию более высокими дозами.

Лекарственные средства (октагам, альфаглобулин, полиглобин и др.) характеризуются высокой чистотой, нормальным распределением IgG по субклассам, достаточным присутствием IgG3, ответственным за нейтрализацию вирусов, активностью Fc-фрагмента. Лишены вирусов.

Заболевания, при которых их эффект убедительно доказан:

- Первичные иммунодефициты: X-связанная агаммаглобулинемия; общий вариабельный иммунодефицит; транзиторная гипогаммаглобулинемия детей; иммунодефицит с гиперглобулинемией M; дефицит подклассов иммуноглобулина G; дефицит антител с нормальным уровнем иммуноглобулинов; тяжелые комбинированные иммунодефициты всех типов; синдром Вискотта-Олдрича; атаксия-телеангиэктазия; X-связанный лимфопролиферативный синдром.
- Вторичные иммунодефициты: гипогаммаглобулинемия; профилактика инфекций при хроническом лимфолейкозе; профилактика цитомегаловирусной инфекции при аллогенной пересадке костного мозга и других органов; синдром отторжения при аллогенной пересадке костного мозга; болезнь Кавасаки; СПИД в педиатрической практике; болезнь Жильена Баре; хронические демиелинизирующие воспалительные полинейропатии; острая и хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), в том числе у детей и связанная с ВИЧ-инфекцией; аутоиммунная нейропения.

Применение. Существует несколько вариантов лечебно-профилактического применения иммуноглобулинов: заместительная терапия при ИД,

осложненной инфекцией; иммунотерапия больных с тяжелой инфекцией (сепсис); подавляющая ИТ при аутоиммунных и аллергических заболеваниях. Наиболее широко заместительная ИТ применяется при синдромах недостаточности антител. Антителосодержащие лекарственные средства являются обязательным компонентом иммунотерапии при синдромах тотального дефицита антител – пангипогаммаглобулинемии. Больные с субтотальным дефицитом антител, т.е. с глубокой гипои́ммуноглобулинемией, также нуждаются в регулярной заместительной терапии иммуноглобулинами. Защитный эффект наблюдается, когда у больных удается создать постоянный уровень IgG выше 200 мг/дл. Некоторым больным необходима более высокая степень замещения антительного дефекта.

Интраглобин – ВИГ содержит в 1 мл 50 мг IgG и около 2,5 мг IgA, применяют при иммунодефицитах, инфекциях, аутоаллергических заболеваниях (АЗ).

Пентаглобин – обогащен IgM, содержит: IgM – 6 мг, IgG – 38 мг, IgA – 6 мг в 1 мл. Применяют при сепсисе, других инфекциях, ИД.

Иммуноглобулин для перорального введения обогащен IgM, содержит IgA и IgG, обладает антибактериальным действием против энтеробактерий. Применяют у детей.

Bevacizumab (Авастин) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые связывают и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов человека (VEGF). Бевацизумаб производится в системе клеток яичников китайского хомячка, в питательной среде клеток содержится антибиотик гентамицин. Выпускается во флаконах по 400 мг (16 мл) и 100 мг (4 мл). Показания к применению: метастатический колоректальный рак, метастатический рак молочной железы, распространенный и метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак, гемобластома IV степени злокачественности, рак яичников, рак шейки матки. Вводится внутривенно в дозе 5 либо 10 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 либо 15 мг/кг один раз в 3 недели.

Tocilizumab (Актемпра) – рекомбинантные, гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору интерлейкина 6 (IL6R), Выпускается во флаконах по 400 мг (20 мл), 200 мг (10 мл) и 80 мг (4 мл). Показания к применению: гиганто-клеточный артериит воспаление кровеносных сосудов (васкулит); тяжёлый активно прогрессирующий ревматоидный артрит, ревматоидный артрит со средней или высокой активностью с неадекватным ответом на предшествующую базисную терапию или непереносимостью базисной терапии, ювенильный идиопатический артрит с 2-х летнего возраста с неадекватным ответом на предшествующую базисную терапию. Вводится внутривенно, один раз в каждые 4 недели в дозе 8 или 4 мг/кг массы тела.

Включён приказом МЗ РБ №615 от 05.06.2020 в рекомендации по оказанию помощи пациентам с инфекцией COVID-19 - интерстициальной пневмонией с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрым ухудшением дыхательной функции, которое требует неинвазивной или инвазивной вентиляции легких; наличием внелегочных дисфункций (септический шок или органная/ полиорганная недостаточность); повышенным уровнем ИЛ-6 (> 40

пг/мл) или как, альтернатива - повышение уровня Д-димеров > 1500 нг/мл или прогрессирующее увеличение уровня Д-димеров. При этом раннее назначение лекарственного средства Тоцилизумаб показано в случае нуждаемости пациента во вспомогательной респираторной поддержке кислородом с большим потоком (преимущественно на 8-12 дни от появления первых симптомов).

Назначение лекарственного средства Тоцилизумаб не рекомендуется таким пациентам с инфекцией COVID-19 в случае: значений АСТ и/или АЛТ выше 5 верхних границ нормы; содержания нейтрофилов в общем анализе крови <500 в 1 мкл; тромбоцитов в общем анализе крови периферической крови $<50\,000$ в 1 мкл; сепсиса, вызванного иными патогенами, кроме SARS-CoV-2; наличия у пациента коморбидных состояний, которые являются прогностически неблагоприятными для его жизни, осложненного дивертикулита или перфорации кишечника, инфекции кожи и мягких тканей, получения пациентом после трансплантации иммуносупрессивной терапии.

Rituximab (Mabthera, Truxima, Мабтера, Р-Маб) – генно-инженерные химерные моноклональные антитела мыши/человека, направленные против антигена CD20, присутствующего на поверхности нормальных и злокачественных В-лимфоцитов. Антитело представляет собой каппа-иммуноглобулин IgG1, содержащий последовательности вариабельной области легкой и тяжелой цепей мыши и последовательности константной области человека. Выпускается во флаконах по 100 мг. Показания к применению: В-клеточная неходжкинская лимфома (НХЛ); фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у пациентов ранее не получавших лечение; ревматоидный артрит у взрослых с тяжелым течением и высокой активностью в комбинации лечения с метатрексатом с неадекватным ответом на предшествующую базисную терапию; гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Веренера) и микроскопический полиангиит у взрослых с тяжелым течением и высокой активностью, в комбинации с глюкокортикостероидами. Ритуксимаб вводится внутривенно, за 60-30 минут до инфузии проводят премедикацию глюкокортикостероидными лекарственными средствами. Первое и последующее введение в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела, каждую неделю (4-8 инфузий).

Obinutuzumab (Газива) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные анти-CD20 антитела II типа, подкласса IgG1. Выпускается во флаконах по 1000 мг (40 мл). Показания к применению: комбинированная терапия с хлорамбуцилом пациентов с нелеченным хроническим лимфолейкозом, фолликулярная лимфома. У пациентов, перенесших гепатит В, лекарственное средство может приводить к фатальной реактивации вируса гепатита В (HBV) и фатальной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Проводят 6 циклов лечения, каждый продолжительностью 28 дней. Вводят внутривенно в первый цикл, первый день по 100 мг, второй день – 900 мг, 8 и 15 день по 1000 мг, последующие циклы по 1000 мг.

Trastuzumab (Герцептин) – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые связывают и ингибируют биологическую активность рецептора эпидермального фактора роста (HER2/neo). Производит-

ся в системе клеток яичников китайского хомячка. Выпускается во флаконах по 150 мг. Показания к применению: HER2/нео позитивные опухоли с иммуногистохимически установленным уровнем экспрессии в 3+ (рак молочной железы, рак желудка, метастатический рак желудка (аденокарцинома), рак пищевода-желудочного соединения). Первое внутривенное введение в дозе 4 мг/кг, затем через каждую неделю в дозе 2 мг/кг, а в случае комбинированной терапии с паклитакселом или доцетакселом – через каждые 3 недели в дозе 2 мг/кг. Можно сочетать с Перьетой.

Infliximab (инфликсимаб, ремикейд). Ингибитор ФНО α . Инфликсимаб – химерное мышино-человеческое моноклональное антитело. Обладает высоким аффинитетом к ФНО α , который представляет собой цитокин с широким спектром биологического действия, является также посредником воспалительного ответа и участвует в процессах модуляции иммунной системы. Очевидно, что ФНО α играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Инфликсимаб быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО α , при этом происходит снижение функциональной активности ФНО α . Специфичность инфликсимаба по отношению к ФНО α подтверждена его неспособностью нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина альфа (ЛТ α или ФНО β) – цитокина, взаимодействующего с теми же рецепторами, что и ФНО α . Вводят в/в. Разовая доза – 3-10 мг/кг. Частота и длительность применения устанавливаются индивидуально, в зависимости от показаний и схемы проводимой терапии.

Trastuzumab emtansine (Кадсила) – является первым в своем классе конъюгатом антитела против HER2 связанного с DM1 (производного майтанзина), уничтожающим клетки. Trastuzumab-DM1 сочетает в себе две стратегии – анти-HER2-активность и целевую внутриклеточную доставку мощного анти-микротрубочкового агента DM1 – для остановки клеточного цикла и апоптоза. Выпускается во флаконах по 100 мг. Показания к применению: HER2/нео позитивные опухоли с иммуногистохимически установленным уровнем экспрессии в 3+ у пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые ранее уже получали вместе или по отдельности трастузумаб и таксан для лечения метастатического заболевания, у которых рак рецидивировал в течение или в пределах 6 месяцев после адъювантного лечения. Возможны серьезные побочные эффекты, такие как гепатотоксичность, эмбриофетальная токсичность и сердечная токсичность. Трастузумаб эмтансин и трастузумаб нельзя взаимозаменять. Вводят внутривенно, один раз в 3 недели, в дозе 3,6 мг/кг массы тела.

Pertuzumab (Перьета) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое нацелено на домен внеклеточной димеризации (поддомен II) белка рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Блокирует HER2 и ингибирует способность HER2 взаимодействовать с другими членами семейства HER (HER1, HER2, HER3 и HER4) на поверхности раковых клеток. Выпускается во флаконах по 420 мг. Показания к применению: HER2/нео позитивные опухоли с иммуногистохимически установленным уровнем экспрессии в 3+ у пациентов с метастатическим раком молочной железы или местно-рецидивирующим неоперабельным раком молочной железы; поздние

стадии рака яичников. Вводят внутривенно, за 1 час до инфузии Эртуксимаба проводят премедикацию антигистаминным и глюкокортикостероидным лекарственными средствами. Первое внутривенное введение в дозе 840 мг, затем через каждые 3 недели в дозе 420 мг. Можно сочетать с Трастузумабом.

Basiliximab (Симулект) – рекомбинантное химерное мышь/человек моноклональное антитело IgG1k, которое функционирует в качестве иммуносупрессивного агента, специфически связывающегося и блокирующего α -цепь рецептора интерлейкина-2 (альфа-IL-2R, также известный как антиген CD25) на поверхности активированного Т-лимфоцита. Выпускается во флаконах по 20 мг. Показания к применению: профилактика острого отторжения почек при трансплантации у взрослых и детей с 1 года, только совместно с циклоспорином и кортикостероидами. Применяется внутривенно. Первая доза – 20 мг, вводится за 2 часа до операции, вторая – 20 мг, через 4 дня после трансплантации.

Palivizumab (Синагис) – гуманизированное моноклональное антитело субкласса IgG1k, направленное на эпитоп в антигенном сайте А белка F респираторно-синцитиального вируса (RSV), состоит из тяжелых цепей (50,6 кДа каждая) и двух легких цепей (27,6 кДа каждая), содержит 1-2% углеводов по массе и имеет молекулярную массу 147,7 кДа \pm 1 кДа (MALDI-TOF). Выпускается во флаконах по 50 мг. Показания к применению: профилактика серьёзного заболевания нижних дыхательных путей у детей, рождённых на 35 неделе беременности и ранее, возраст которых на момент сезона распространения респираторно-синцитиального вируса составляет 6 месяцев и меньше; бронхолёгочная дисплазия у детей до 2 лет, требующая лечения не менее 6 месяцев; детей до 2 лет с гемодинамически значимыми врождёнными пороками сердца. Рекомендованная доза 15 мг/кг массы тела, внутримышечно, в передне-латеральную поверхность бедра, 1 раз в месяц на протяжении всего сезона распространения респираторно-синцитиального вируса, первую дозу вводят до начала сезона распространения вируса.

Ustekinumab (Стелара) – иммунодепрессант, полностью человеческое моноклональное антитело IgG1k, направленное против субъединицы p40 интерлейкинов IL-12 и IL-23, предотвращающее связывание p40 с IL-12R-b1. Выпускается во флаконах по 45 мг. Показания к применению: бляшечный псориаз и псориатический артрит средней и тяжёлой степени; болезнь Крона средней тяжести. Вводят подкожно, вторую инъекцию делают через 4 недели, последующие через каждые 12 недель. Рекомендованная доза при массе тела менее 60 кг – 0,75 мг/кг, при массе тела от 60 до 100 кг вводить 45 мг, при массе тела более 100 кг вводить 90 мг. Если в течение 28 недель эффект не достигнут, лекарственное средство отменяют.

Cetuximab (Эрбитукс) – гуманизированное моноклональное антитело субкласса IgG1k, направленное на блокирование N-концевой части человеческого рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Антитело связывается с рецептором эпидермального фактора роста как на нормальных, так и на опухолевых клетках. EGFR сверхэкспрессируется на многих типах клеток колоректальных раков. Эрбитукс конкурентно ингибирует связывание эпидермального фактора роста (EGF) и трансформирующего растового фактора альфа (TGFA),

тем самым снижая их влияние на рост клеток и распространение метастазов. Выпускается во флаконах по 100 и 500 мг. Показания к применению: метастазирующий колоректальный рак, клетки которого экспрессируют EGFR и не имеют мутаций гена RAS, в комбинации с химиотерапией ириотеканом или FOLFOX; монотерапия метастазирующего колоректального рака, клетки которого экспрессируют EGFR в случае неэффективности или непереносимости химиотерапии; плоскоклеточный рак головы и шеи, клетки которого экспрессируют EGFR. Вводят внутривенно, за 1 час до инфузии Эртуксимаба проводят премедикацию антигистаминным и глюкокортикостероидными лекарственными средствами. Первое введение в дозе 400 мг/м² площади поверхности тела, затем каждую неделю в дозе 250 мг/м² площади поверхности тела.

№ п/п	Лекарственные средства на основе моноклональных антител – мишень	Область применения
1	Bevacizumab (Авастин) – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).	Метастатический рак молочной железы. Распространенный и метастатический немелкоклеточный рак лёгкого. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак. Гемобластома IV степени злокачественности. Рак яичников. Рак шейки матки.
2	Tocilizumab (Актемпра) – рецептор интерлейкина 6 (IL6R)	Гиганто-клеточный артериит воспаление кровеносных сосудов (васкулит). Тяжёлый активно прогрессирующий ревматоидный артрит. Ювенильный идиопатический артрит с неадекватным ответом на предшествующую базисную терапию.
3	Rituximab (Mabthera, Truxima, Mabтера, Р-Маб) – CD20	В-клеточная неходжкинская лимфома (НХЛ). Фолликулярная лимфома III-IV стадии. Ревматоидный артрит у взрослых с тяжелым течением и высокой активностью. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Веренера) и микроскопический полиангиит у взрослых с тяжелым течением и высокой активностью.
4	Obinutuzumab (Газива) – CD20	Хронический лимфолейкоз. Фолликулярная лимфома.
5	Trastuzumab (Герцептин) – рецептор эпидермального фактора роста (HER2/neo)	Рак молочной железы. Рак желудка, метастатический рак желудка (аденокарцинома). Рак пищевода-желудочного соединения.
6	Infliximab (инфликсимаб, ремикейд) - ФНОα	Ревматоидный артрит (активная форма). Болезнь Крона (активная форма) средней или тяжелой степени. Язвенный колит при неэффективности предшествующей терапии. Анкилозирую-

		щий спондилит с выраженными аксиальными симптомами при неэффективности стандартной терапии. Активный прогрессирующий псориатический артрит.
7	Trastuzumab emtansine (Кадсила) – HER2/neo	HER2/neo позитивные опухоли
8	Pertuzumab (Перьета) – домен внеклеточной димеризации (поддомен II) белка рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2)	HER2/neo позитивный метастатический рак молочной железы
9	Basiliximab (Симулект) – α-цепь рецептора интерлейкина-2 (альфа-IL-2R (CD25))	Профилактика острого отторжения почек при трансплантации
10	Palivizumab (Синагис) – антигенный сайт А белка F респираторно-синцитиального вируса (RSV)	Профилактика распространения респираторно-синцитиального вируса
11	Ustekinumab (Стелара) - субъединицы p40 интерлейкинов IL-12 и IL-23	Бляшечный псориаз и псориатический артрит средней и тяжелой степени. Болезнь Крона средней тяжести.
12	Cetuximab (Эрбитукс) - N-концевая часть человеческого рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)	Метастазирующий колоректальный рак. Плоскоклеточный рак головы и шеи.
13	Omalizumab (Омализумаб, Ксолар) –IgE	Тяжелая аллергическая астма и хроническая крапивница
14	Muromonab (Муромонаб) - CD3	Подавление реакции отторжения аллотрансплантата

Цитокины обладают различными регуляторными эффектами на клетки СИ.

Беталейкин – рекомбинантный ИЛ-1b. Стимулирует лейкопоз при лейкопениях, вызванных цитостатиками и облучением. Применяют в онкологии, при послеоперационных осложнениях, затяжных, гнойно-септических инфекциях.

Ронколейкин – рекомбинантный ИЛ-2. Показания: признаки иммунодефицита, гнойно-воспалительные заболевания, сепсис, перитонит, абсцессы и флегмоны, пиодермии, туберкулез, гепатит, онкологические заболевания.

Нейпоген (филграстим) – рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), стимулирует образование функционально активных нейтрофилов и частично моноцитов уже в первые 24 часа после введения, активирует гемопоэз. Применяют при нейтропениях.

Лейкомакс (молграмостим) – рекомбинантный гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), показания те же.

Граноцит (ленограстим) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, стимулирует пролиферацию предшественников гранулоцитов, нейтрофилов.

Интерфероны. ИФН активируют естественные киллеры – ЕК, Т- и В-лимфоциты, макрофаги и другие клетки системы иммунитета.

Для лечения применяют лекарственные средства ИФН двух видов – естественные, продуцируемые клетками, стимулированными убитым вирусом, и рекомбинантные полученные методами генной инженерии.

Естественные ИФН:

- Альфафероны – интерферон человеческий лейкоцитарный (эгиферон, вэллферон).
- Бетафероны – человеческий фибробластный ИФН, ребиф, ферон;
- Гаммафероны – человеческий иммунный ИФН (ИФН- γ).

Рекомбинантные ИФН:

- ИФН- $\alpha 2a$ – реаферон, роферон-А, виферон, интераль;
- ИФН- $\alpha 2b$ – интрон-А, инрек, пэгинтерферон альфа 2 β , гриппферон;
- ИФН- $\alpha 2c$ – берофор;
- ИФН- β – авонекс, фрон;
- ИФН- γ – интерферон гамма человеческий рекомбинантный (интерферон гамма, ингарон), гаммаферон, активмун, имукин.

Лейкоцитарные α -интерфероны (эгиферон, валферон, гриппферон) используют для профилактики и лечения ранних стадий острых респираторных и других вирусных заболеваний.

Интерферон- β (бетаферон) применяют для лечения рассеяного склероза. Тормозит репликацию вирусов, активирует супрессоры иммунного ответа.

Рекомбинантные интерфероны 2a (реаферон, роферон А, интрон-А и др.) используются в инъекциях при вирусных гепатитах, энцефалитах, папилломатозе, лейкозах и других заболеваниях в виде инъекций в больших дозах, что может вызывать побочные эффекты в виде гипертермии, артралгии, слабости и негативных эффектов на гемопоэз (тромбоцитопения, лейкопения и др.).

Рекомбинантные интерфероны $\alpha 2A$, назначают при гепатите В, вирусных менингоэнцефалитах, гриппе, кори, генитальном герпесе, опоясывающем лишае, для лечения опухолей.

Человеческий иммунный γ -интерферон (гаммаферон) обладает прямыми цитотоксическими эффектами, модулирует активность многих субпопуляций Т-лимфоцитов и активирует В-клетки. При этом лекарственного средства может вызывать угнетение антителогенеза, фагоцитоза и модифицировать ответ лимфоцитов.

Дозы лекарственного средства интерферонов для парентерального введения подбираются индивидуально, так как их диапазон необычайно широк: от нескольких тысяч единиц на 1 кг массы тела до нескольких миллионов единиц на 1 инъекцию. Курс 3-10 инъекций. Побочные реакции: гриппоподобный синдром.

Индукторы интерферонов представляют собой группу различных по строению веществ, вызывающих синтез эндогенных интерферонов:

- низкомолекулярные флуореноны, акриданоны – амиксин, циклоферон, неовир.
- полимеры: дсРНК, поли(А):поли(У); поли(И):поли(Ц): полудан, амплиген, ларифан, ридостин.
- полифенолы: мегосин, кагоцел, гозалидон.

Они вызывают синтез ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ и могут применяться в сочетании с ИФН разных типов, иммуномодуляторами и химиотерапевтическими средствами, что вызывает синергический эффект. *Амиксин* вызывает медленную продукцию ИФН Т-лимфоцитами, а *циклоферон (тилорон)* быстрый синтез ИФН В-лимфоцитами. Их способность индуцировать синтез ИФН в различных органах различается, что следует учитывать при лечении.

Витамины, антибиотики и фитоиммуномодуляторы

Витамины. Некоторые виды иммунологической недостаточности ассоциированы с дефицитом тех или других витаминов.

Аскорбиновая кислота – витамин С нормализует фагоцитоз нейтрофилов у больных с исходно сниженными показателями, усиливает эффект противотуберкулезных лекарственных средств.

Витамины группы В нормализуют некоторые показатели ИС.

Витамин Е (токоферола ацетат, α -токоферол) обладает антиоксидантными и иммуностимулирующими свойствами. Назначение витамина Е в суточной дозе 300 МЕ на 6-7 дней перорально увеличивает количество лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов. В комбинации с селеном витамин Е увеличивает количество антителобразующих клеток.

Витамин D подавляет гуморальный и Т-клеточный иммунитет, но стимулирует фагоцитоз. Его эффект опосредуется метаболитом (1,25-дигидроксивитамин D₃), связывающимся с соответствующим рецептором, который появляется на активированных лимфоцитах.

Микроэлементы. В зависимости от ферментативных систем, в которых участвует тот или иной микроэлемент, существует избирательность его иммуномодулирующих эффектов на различные субпопуляции клеток СИ.

Цинк имеется в инсулине и во многих ферментах и гормонах. Цинка ацетат является стимулятором антителогенеза и гиперчувствительности замедленного типа. *Цинк-тимулин* считается одним из основных гормонов тимуса. Лекарственные средства цинка повышают резистентность к респираторным инфекциям. При дефиците этого микроэлемента определяется количественный дефицит антитело-продуцирующих клеток, дефекты синтеза субкласса IgG₂ и IgA. Описана отдельная форма первичной иммунологической недостаточности – "энтеропатический акродерматит с комбинированной иммунологической недостаточностью", которая почти целиком корригируется приемом лекарственного средств сульфата цинка.

Литий обладает психотропным и иммуотропным эффектом, подавляет активность магний-зависимой аденилатциклазы и снижает уровень цАМФ. Хлорид лития в дозе 100 мг/кг или карбонат лития в возрастной дозе вызывают иммуномодулирующий эффект при иммунологической недостаточности, обусловленной дефицитом этого микроэлемента. Литий усиливает гранулоцитопоз, продукцию КСФ костно-мозговыми клетками, что используется в терапии гипопластических состояний кроветворения, нейтропениях и лимфопениях, активирует фагоцитоз.

Селен усиливает функциональную активность Т-лимфоцитов, защищает клеточные мембраны от перексидного окисления.

Антибиотики как иммуномодуляторы. Основная масса больных в стационарах имеют хронические инфекционно-воспалительные заболевания, по поводу которых они получают новые и новейшие антибиотики, в лучшем случае приводящие к временной ремиссии, но не к излечению. Упорные попытки «стерилизовать» больного антибактериальными средствами ведут к дисбиозам и хронизации процесса.

Парадоксы антибактериальной терапии обусловлены исходными неверными представлениями о ведущей роли условно-патогенных микробов в развитии болезни. Как правило, эти микробы не вызывают болезни у большинства людей и являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек. Причина их активации – недостаточная резистентность организма – *иммунодефицит*. Основной инфекционно-воспалительных болезней служат врожденные или приобретенные иммунодефициты, которые создают благоприятные условия для размножения этих микробов, в норме постоянно элиминируемых факторами иммунитета. Примером распространенного острого иммунодефицита является *синдром простуды*, когда на фоне гипотермии организма угнетается естественная резистентность к условно-патогенным микробам.

Без восстановления иммунореактивности организма, подавление только микрофлоры часто является недостаточным для полного выздоровления. Более того, многие антибактериальные средства угнетают иммунитет, создают условия для контаминации организма резистентными к антибиотикам штаммами.

При повреждении и лизисе бактерий антибиотиками освобождаются биологически активные вещества – эндотоксин – ЛПС, экзотоксины, гликопептиды, тейхоевые кислоты, нуклеопротеиды, которые стимулируют СИ. Небольшие дозы эндотоксинов, необходимые для нормального развития СИ, оказывают благоприятное влияние, стимулируют неспецифическую резистентность к бактериальным и вирусным инфекциям. Это видно на примере кишечной палочки, которая является нормальным обитателем кишечника. При ее разрушении выделяется небольшое количество эндотоксина, стимулирующего местный и общий иммунитет. Поэтому часто эффективны лекарственные средства бактериальных липополисахаридов – продигозан, пирогенал и ликолипид. Однако при тяжелой инфекции и выделении большого количества эндотоксина (ЛПС) в ток крови индуцируемые им цитокины (ИЛ-1, ФНО α и др.) могут вызвать угнетение фагоцитоза. Следовательно, антибиотики, разрушая бактерии, в том числе комменсалы, **не виновные** в инфекции, создают «аутовакцины», стимулирующие иммунитет.

С другой стороны, интенсивный лизис большого количества бактерий и выделение ЛПС под влиянием антибиотиков могут привести к побочным реакциям, типа Джариша-Герксгеймера, сопровождаемые лихорадкой, сыпями и др. эффектами. Такие реакции часто встречаются при лечении сифилиса антибиотиками из-за лизиса им спирохет, содержащих большое количество ЛПС.

С другой стороны, антибиотики угнетают или стимулируют СИ. Эффекты зависят от их вида, доз и исходного состояния СИ. В больших дозах пеницил-

лины могут угнетать антителообразование и бактерицидность сыворотки крови. Цефалоспорины, в частности, цефодизим, связываясь с нейтрофилами, повышает их бактерицидность, хемотаксис и окислительный метаболизм. Цефозим увеличивает соотношение CD4/CD8, бласттрансформацию, стимулирует ПЧЗТ и синтез антител. Цефотаксим и цефпимизол активируют выделение макрофагами цитокинов, а цефтазидим повышает адгезию лейкоцитов и фагоцитов и одновременно ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (ФНО α и др.). С другой стороны, в больших дозах эти лекарственные средства угнетают некоторые реакции иммунитета.

Аминогликозиды лучше, чем β -лактамы, проникают в лейкоциты, но иммуностимулирующие эффекты в целом слабее. Более того, получены данные о снижении фагоцитоза и хемотаксиса гранулоцитов под влиянием гентамицина, тобрамицина, стрептомицина, амикацина.

Макролиды и азалиды накапливаются в лейкоцитах и могут переноситься ими в очаг воспаления, что увеличивает в нем их концентрацию. Кроме того, они повышают чувствительность бактерий к бактерицидным факторам нейтрофилов. Кларитромицин при приеме 7-10 дней активирует фагоцитоз, восстанавливает хемотаксис лейкоцитов. Эритромицин, рокситромицин и азитромицин стимулируют функции фагоцитов, бактерицидность, хемотаксис, синтез цитокинов (ИЛ-1 и др.).

Мидекамицин (макропен) при пневмонии нормализует фагоцитоз, уровень IgA, усиливает активацию лимфоцитов.

Рифампицин в терапевтических дозах ингибирует, пиразинамид не влияет, изониазид стимулирует адгезию, фагоцитоз, хемотаксис и синтез антител.

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин и др.) усиливают пролиферацию клеток СИ, повышают синтез ИЛ-2, фагоцитоз и бактерицидность.

Тетрациклин, доксициклин угнетают фагоциты и синтез антител.

Следовательно, основные группы лекарственных средств с антимикробной активностью: пеницилины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, макролиды, азалиды, рифампицины, фторкинолы и фторкинолы обладают разнонаправленными, в основном положительными иммуномодулирующими свойствами. Данные об эффектах антибиотиков на СИ необходимо учитывать при назначении терапии.

Существуют следующие иммуномодулирующие эффекты антибиотиков: прямые стимулирующие эффекты на клетки системы иммунитета и их метаболизм; угнетающие эффекты на некоторые звенья системы иммунитета; непрямые эффекты, опосредованные выделением эндотоксина из разрушенных бактерий.

Фитоиммуномодуляторы. Настои, отвары многих трав обладают иммуностимулирующей активностью, связанной с совокупностью веществ. Эффекты большинства фитолечебных средств недостаточно изучены и часто носят декларативный характер. Что касается «пищевых добавок», то, если пища сбалансирована по составу и качеству, то она не требует «добавок».

Элеуторококк обладает интерфероногенной активностью. При дефиците числа Т-клеток нормализует показатели, усиливает активность Т-клеток, активирует фагоцитоз.

Женьшень повышает работоспособность и общую сопротивляемость организма к заболеваниям и неблагоприятным воздействиям.

Настой соцветий ромашки аптечной содержит эфирные масла, азулен, антимиговую кислоту, гетерополисахариды, обладающие иммуностимулирующей способностью.

Эхинацея – настойки и лекарственные средства, получаемые из цветущей красной рудбекии (*Echinacea purpurea*), оказывают иммуностимулирующее действие за счет полисахаридов, оксикоричных и цикоревой кислот; инулин левулеза. Активирует макрофаги, повышают секрецию цитокинов, интерферонов, стимулирует Т-клетки.

Лекарственные средства без строгого рецептурного отпуска в иммуно-реабилитации: адаптогены и фитотерапевтические средства

Существенный повод к фитотерапии для иммунореабилитации – проблема лекарственной болезни, включающая в себя, не только аллергию и псевдоаллергию, но и дисметаболические побочные эффекты лекарственных средств. Частота лекарственных осложнений в настоящее время около 7%-20% (по данным разных авторов). При тяжелых лекарственных осложнениях у больных часто остаются стойкие нарушения функции почек, печени, кишечника, нервной системы, при этом химиотерапия применяется редко и только в тех случаях, когда она является основной, например, при острых респираторных заболеваниях, (ОРЗ или ОРВИ), при которых назначаются жаропонижающие средства, антигистаминные лекарственные средства и нередко, необоснованно, антибиотики. Такие заболевания издавна лечили традиционно: покой, тепло, отвары трав. Вероятно, многим пациентам и теперь показана такая терапия. Вторым обстоятельством в пользу фитотерапии является рост частоты аллергических заболеваний, что вообще, обуславливает поиск наиболее физиологических, щадящих методов лечения. Акад. А.Ф.Билибин указывает: «Если химиотерапия – достижение 20-го века, то сведение лечения к химиотерапии – ошибка века».

Фитотерапия имеет ряд преимуществ перед химиотерапией. В частности, лекарственные растения прошли многовековую апробацию в клинике, они оказывают физиологическое воздействие на организм вследствие эволюционно сложившейся близости химической структуры клеток организма растений и человека. Синтезированные химическим путем лекарства в большинстве случаев чужеродны для организма, обладают высокой активностью, но резко нарушают структуру сложных молекул, а иногда и ведут к образованию еще более активных соединений, токсичных для живой клетки. Преимуществом фитотерапии является также широта терапевтического воздействия на организм, так как лекарственные растения чрезвычайно богаты по химическому составу. В их состав входят гликозиды, алкалоиды, ферменты, витамины, биоэлементы и др. Действие лекарственных растений в большинстве случаев медленное, не вызы-

вающее резких биохимических нарушений, что особенно важно у больных хроническими заболеваниями.

Существенное преимущество фитотерапии – ее широкие возможности в профилактике заболеваний, в частности острых респираторных, особенно у детей из группы риска бронхолегочной патологии, т.е. в иммунопрофилактики и иммунореабилитации. В этом отношении большого внимания заслуживают адаптогены растительного происхождения. Сложность применения фитотерапии на современном этапе заключается в том, что далеко не всегда известно действие лекарственных растений на молекулярном уровне. Это часто создает у врача психологический барьер, он отдает предпочтение химиотерапии, механизм действия которой изучен более тщательно. Терапевтический же эффект лекарственных растений в большинстве случаев известен.

В настоящее время еще не представляется возможным классифицировать лекарственные растения по механизму биохимического действия, поэтому общепринятой является классификация по терапевтическому эффекту.

Спазмолитики: багульник болотный (лист), ромашка аптечная (цветы), элеутерококк (корень), душица (травы), липа соцветия, солодка (корень), мята перечная (лист), красавка (травы), валериана (корень), чабрец (травы), анис (плоды);

Противовоспалительные: береза (лист, почки), календула (цветы), мать-и-мачеха (лист), девясил (корень), тысячелистник (травы), солодка (корень), зверобой (травы), липа (соцветия), шалфей (травы), кипрей (лист), хвощ полевой (травы);

Антисептики: календула (цветы), сосна (почки), ромашка (цветы), береза (почки), шалфей (травы), эвкалипт (лист), зверобой (травы), девясил (корень), чистотел (травы), подорожник (лист), багульник (лист), можжевельник (плоды), мята перечная (лист);

Отхаркивающие: багульник (лист), копытень (лист), аир (корень), анис (плоды), мать-и-мачеха (лист), подорожник (лист), алтей (корень), девясил (корень), термопсис (корень), солодка (корень), буквица (травы), инжир (плоды), чабрец (травы);

Жаропонижающие и потогонные: береза (лист), василек полевой (цветы), таволга вязолистная (травы), малина (лист, плоды, ветки), ромашка (цветы), хвощ полевой (травы), череда (травы), брусника (лист, плоды), клюква (плоды), липа (соцветия), бузина черная (цветы), мать-и-мачеха (лист), цикорий (корень);

Повышающие иммунобиологическую защиту адаптогены: элеутерококк, аралия, жень-шень, заманих, лимонник, золоток корень левзея, аир;

Содержащие витаминные комплексы и биоэлементы: крапива (лист), брусника (лист, плоды), шиповник (плоды), черная смородина (плоды, лист), рябина красная (плоды), земляника лесная (плоды), черника (плоды), ежевика (плоды, лист).

Каждое лекарственное растение дает не один, а ряд терапевтических эффектов, которые важны для лечения заболевания. Вариант использования подорожника – известно его противовоспалительное действие и бактерицидный эф-

фект в отношении таких микробов как гемолитический стрептококк, стафилококк, синегнойная и кишечная палочки, протей. Подорожник является также хорошим отхаркивающим средством и способен стимулировать регенерацию тканей. Таким образом, его применение целесообразно при остром бронхите и пневмонии, в период обострения многих хронических неспецифических заболеваний легких и в период ремиссии. Лист подорожника можно использовать в виде отвара. Удобной лекарственной формой является сок подорожника, который может применяться внутрь и ингаляционно. Так, при остром бронхите целесообразно назначение растений, оказывающих антисептическое, противовоспалительное и отхаркивающее действие. С этой целью может использоваться сбор состава: лист мать-и-мачеха, подорожник и корень солодки.

Сборы из лекарственных растений:

Детям для приема внутрь чаще назначают их 3-5% растворы. Детям до 1 года 1/12 – 1/18 дозы взрослого, от 1 года до 3 лет 1/8 – 1/6, детям 3-4 лет – 1/6 – 1/4, детям 4 – 7 лет 1/3, детям 7 – 14 лет 1/2 дозы. Для приготовления отвара сухого лекарственного сырья рекомендуется следующая доза: детям до 1 года 1/2 чайной ложки, от года до 3 лет 1 чайную ложку, от 3 – 7 лет – десертную ложку, детям старшего возраста – столовую ложку. Суточная доза лекарственных растений, не содержащих сильнодействующих веществ, может быть увеличена в 5-10 раз. Из необходимой порции сырья готовят отвар, причем количество жидкости для его приготовления на сутки зависит от возраста пациента и характера заболевания и может колебаться от 100 до 400 мл. Принимается отвар в теплом виде за 15 мин. до еды 4 – 6 раз в сутки.

Отвары для ингаляций целесообразно готовить перед процедурой. Их концентрация может быть 5-10%. Больным, особенно хронической пневмонией, показаны ароматические ванны из трав: шалфея, мяты, лаванды, хвои сосны, березы. На ванну используется 1,5 – 3 и 3 – 5% отвара. Из-за рубежа поступают лекарственные чаи фирмы «Наттерманн», в том числе и грудные.

Применение лекарственных растений требует контроля. Важны клиническая оценка эффективности за возможными реакциями, хотя они минимальны. Дети с пищевой аллергией плохо переносят шиповник. Больным бронхиальной астмой необходима осторожность при ингаляции отваров из эфиромасличных растений.

Острая пневмония, бронхит, ОРЗ. В комплексном лечении могут использоваться официальные потогонные сборы: потогонный чай №1 (соцветия липы, плоды малины в соотношении 1:1) и №2 (плоды малины, лист мать-и-мачихи, трава душицы в соотношении 2:2:1). Отвары из них применяют первые 3-5 дней заболевания. В последующие дни можно назначить грудные сборы, оказывающие противовоспалительное смягчающее кашель и отхаркивающее действие. Официальными грудными сборами являются грудной сбор №1 (корень алтея, лист мать-и-мачихи, трава душицы в соотношении 2:2:1), сбор №2 (лист мать-и-мачихи, подорожника, корень солодки в соотношении 4:3:3), сбор №3 (трава шалфея, плоды аниса, сосновые почки, корень алтея и солодки, плоды фенхеля). Ингаляция проводится с первых дней заболевания. Для этой цели могут ис-

пользоваться отварами ромашки, календулы, мяты, эвкалипта, шалфея, зверобоя, багульника.

Пригодны и готовые настойки мяты, эвкалипта, коланхоэ от 15 капель до 1-3 мл на ингаляцию в зависимости от возраста пациента. Для профилактики и лечения острых респираторно-вирусных инфекций можно применять свежеприготовленные соки чеснока и лука, ибо при хранении их фитонцидные свойства резко снижаются. Для улучшения функции мерцательного эпителия полезны ингаляции растений, содержащих азулен (календула, полынь, тысячелистник, ромашка).

В период выздоровления целесообразно применение адаптогенов в дозе готового официального лекарственного средства: из расчета 1 капля на каждый год жизни ребенка 3 раза в день, курс от 3 до 6 недель. Адаптогены повышают иммунобиологическую защиту организма. С этой целью назначают и витаминные чаи. В частности, официальный витаминный чай №1 (плоды шиповника и черной смородины 1:1) и чай №2 (плоды шиповника и красной рябины 1:1).

При хронической пневмонии в период обострения на фоне химиотерапии может использоваться и фитотерапия в том же объеме, что и при острой пневмонии. Однако во время ремиссии фитотерапия может быть основным видом лечения наряду с лечебной физкультурой и закаливающими процедурами. При этом необходимо отметить, что курсы фитотерапии должны быть не менее 2-3 месяцев и повторяться осенью, зимой и весной. Адаптогены здесь имеют особое значение и подбираются индивидуально и назначаются курсами по 2-3 месяца до 3 раз в год. Для лечения хронической пневмонии в народной медицине имеется много лекарственных растений. Часть из них прошла апробацию в настоящее время и может быть рекомендована для детей: исландский мох, чабрец, девясил, подорожник, сосновые почки.

Сложной проблемой остается фитотерапия респираторных аллергозов, использование растений для лечения бронхиальной астмы. Лечение этих больных широко освещено и в трудах Авиценны. Данный вопрос требует изучения. В приступном периоде бронхиальной астмы могут использоваться лекарственные растения, оказывающие бронхоспазмолитическое, противовоспалительное и отхаркивающее действие в виде отваров для приема внутрь или готовых официальных лекарственных средств – глицерама, сока подорожника, мукалтина. Лекарственное средство глицерам рекомендован для лечения больных бронхиальной астмой. Его клиническая эффективность невелика и его лучше использовать в комплексе с другими средствами, но он может оказать большую помощь при отмене длительно проводимой гормональной терапии. При этом глицерам лучше назначать за 2-3 недели до отмены гормонов. Доза для детей от 0,01 до 0,05 г. на прием 3 раза в день.

Для лечения больных респираторными аллергозами могут использоваться лекарственные растения, содержащие азулен, так как он тормозит выход и активацию гистамина, оказывает противовоспалительное действие, активизирует фагоцитоз, уменьшает отек, улучшает эпителизацию тканей.

Способ лечения больных респираторными аллергозами заключается в применении двух лекарственных средств из лекарственных растений. Первый

готовый в виде настойки в соотношении 4:3:2:1, второй – жидкий экстракт элетерококка. Каждое из этих лекарственных средств назначается ребенку из расчета 1 капля на каждый год жизни 3 раза в день до еды. Первое лекарственное средство горькое на вкус и его лучше запивать сладким чаем. Лекарственные средства принимаются одновременно. Первый минимальный курс лечения 10-12 недель. Обязательны профилактические курсы весной и осенью в течение 8 недель, повторяемые 3-5 лет.

Таким образом, фитотерапия может использоваться в комплексном лечении детей, страдающих острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями и нуждается в широком изучении и применении на всех этапах лечения больных.

5. Неспецифическая пассивная подавляющая иммунотерапия

Глюкокортикостероиды (ГКС) путем диффузии проникают в клетку и связываются с цитоплазматическими фосфопротеиновыми рецепторами, которые в неактивном состоянии находятся в комплексе с белком теплового шока – hsp90. Димер рецептор-гормон переносится в ядро, где связывается с коактивирующими молекулами: активатором стероидного рецептора (SRC-1) и белком, связывающим цАМФ-чувствительный элемент (CBF), обладающий активностью ацетилтрансферазы. Он ацетирует гистоны, уменьшая плотность хроматина и усиливает возможность РНК-полимеразы катализировать синтез матричных РНК – транскрипцию генов, образующих противовоспалительные белки: ингибитор ядерного фактора каппа В (NFkB), активирующий экспрессию провоспалительных генов; липокартин-1, ингибирующий фосфолипазу А и синтез арахидоновой кислоты; ИЛ-10, угнетающий синтез цитокинов воспаления; нейтральную пептидазу, разрушающую брадикинин и тахикинины.

Кроме того, «гормон-рецепторные» комплексы непосредственно взаимодействуют с факторами транскрипции (NF-kB, AP-1), участвующими в продукции воспалительных белков (ИЛ-1, 6, 8, 11, 13, 16, 17, ФНОα и др.). Поэтому ГКС оказывают геномные эффекты связывания с ДНК: ацетилирование гистонов, активацию синтеза противовоспалительных белков, а также внегеномные эффекты – взаимодействие с факторами транскрипции, деацетилирование гистонов, подавление синтеза провоспалительных белков. *В низких дозах (<10 мг/сутки) они уже через 30 мин влияют на геном, в средних (1 мг/кг/сутки) – дополнительно на рецепторы, а в высоких (более 1 г/сутки) – дополнительно на мембраны клеток.*

Эффект ГКС на иммунную систему многогранен. Прежде всего, они угнетают воспалительную реакцию, экссудацию, пролиферацию, проницаемость капилляров, стабилизируют мембраны лизосом лейкоцитов. Стимулируют выброс нейтрофилов из костного мозга; удлиняют время их циркуляции в крови, блокируют миграцию, прилипание и накопление в очагах воспаления. Тормозят все фазы иммунного ответа: вызывают лимфолизис, снижают циркулирующий пул лимфоцитов, угнетают фагоцитоз и миграцию макрофагов, подавляют пролиферацию лимфоцитов, их взаимодействие с другими клетками, эффекторные реакции (взаимодействие с клетками-мишенями, выброс медиаторов, их периферические эффекты). Через 4-6 часов после однократного внутривенного введения ГКС число гранулоцитов увеличивается, а лимфоцитов и моноцитов уменьшается, возвращаясь к норме через 24-48 часов.

Для лечения аллергических и аутоаллергических заболеваний в качестве иммунодепрессантов и противовоспалительных средств используются различные синтетические ГКС, свойства которых отличаются (табл. 5.1).

ГКС влияют на углеводный, липидный и белковый обмены. Они вызывают гипергликемию, угнетают секрецию инсулина; тормозят синтез белка в мышцах, усиливают экскрецию азота и аминокислот, но стимулируют синтез белков в печени; подавляют окисление и мобилизацию жира из депо, нарушают мине-

ральный обмен; вызывают задержку натрия и воды и стимулируют выделение кальция и калия. Поэтому при длительном применении экзогенных ГКС развивается целый ряд осложнений в различных органах и системах.

Таблица 5.1 Сравнительная активность глюкокортикостероидов

Лекарственные средства	Эквивалентные дозы (мг)	ГК*	МК**	Длительность действия перорально (сут.)
Короткого действия				
Гидрокортизон	20	1	1	0,5
Кортизон	25	0,8	1	0,5
Средней продолжительности действия				
Преднизолон	5	4	0,8	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	0,5-1,5
Длительного действия				
Триамцинолон	4	5	–	1-2
Дексаметазон	0,75	25	–	1,5-3
Бетаметазон	0,6	30	–	1,5-3

Примечание: *ГК – глюкокортикостероидная активность,

**МК – минералокортикостероидная

Стероидная резистентность может быть *первичной и вторичной*. Она диагностируется при астме в случаях отсутствия прироста ОФВ₁ более чем на 15% после приема 30-40 мг преднизолона ежедневно в течение 2 недель. Первичная резистентность встречается редко (5% случаев), обусловлена снижением количества ГКС-рецепторов. Вторичная – обусловлена высоким уровнем цитокинов воспаления на фоне вирусных и бактериальных инфекций и действия табачного дыма; нарушением транслокации «ГК-рецептор» в ядро и др.

Показаниями для назначения ГК являются различные средне тяжелые и тяжелые заболевания, развивающиеся вследствие аллергических и аутоаллергических реакций. Абсолютные показания – анафилактический шок, тяжелые токсикодермии (синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона, астматический статус при бронхиальной астме) и аутоиммунные заболевания (СКВ, РА), аллотрансплантация тканей, некоторые виды опухолей и инфекционных осложнений.

Относительными противопоказаниями являются различные тяжелые заболевания, однако при угрожаемых жизни больного состояниях (анафилактический шок и др.) ГК вводят, используя для предупреждения осложнений симптоматические средства.

Дозы ГКС и схемы применения различны и зависят от показаний:

- 1) интенсивная терапия максимальными дозами (например, при анафилактическом шоке, астматическом статусе), включая ударные дозы;
- 2) обычная, преимущественно заместительная терапия в связи с недостаточностью их в организме – применяются средние дозы;
- 3) поддерживающая постоянная терапия, когда после достижения клинического эффекта используются минимальные индивидуально подобранные дозы.

Пути введения ГКС различны: перорально, внутримышечно, внутривенно, а также в виде дозированных аэрозолей и мазей. Местное применение уменьшает отрицательное общее резорбтивное действие, снижает побочные эффекты. Схемы лечения зависят от целей назначения ГКС. Ежедневная интенсивная терапия обычно кратковременна, предназначена для быстрого купирования процесса: инъекции или перорально средние и большие дозы. Средние дозы преднизолона для внутривенного и внутримышечного введения – 60-90 мг, большие – 120-150 мг через каждые 4-6 часов (до 1,5 г в сутки) или 1-1,5 мг/кг и до 20-30 мг/кг. Гидрокортизон вводят внутривенно или внутримышечно по 4-8 мг/кг; пик концентрации в крови – через 30 мин., полностью выводится через 24 часа. Соответственно, в эквивалентных дозах используют другие лекарственные средства. Перорально назначают от 60 до 100 мг – ударную дозу на несколько дней и быстро, в течение 3-5 дней, уменьшают и отменяют. Такие схемы используют при острых аллергических и аутоиммунных болезнях. Иногда при этом сочетают внутривенное и пероральное введение. Кратковременное применение ГКС не вызывает развития стероидной зависимости.

Поддерживающая терапия показана при выраженных обострениях хронических заболеваний. Используют перорально, начиная со средних доз (20-50 мг преднизолона) и после достижения стойкого эффекта их постепенно снижают – до минимальных оптимальных доз. Это то минимальное количество лекарственного средства, которое обеспечивает полный клинический эффект; оно назначается на длительный прием. При поддерживающем длительном применении оптимальным является альтернирующие и интермиттирующие схемы, а также местное применение – аэрозольное воздействие, мази. Прерывистая альтернирующая схема состоит в том, что 2-х суточную дозу назначают утром через день. При интермиттирующей терапии в течение 3-х дней назначают более высокую дозу, чем поддерживающая, а затем следует 3-х дневный перерыв.

При некоторых рецидивирующих видах аллергии и АИЗ могут применяться *продолгованные* формы ГКС с интервалами между инъекциями от 14 дней до 4 мес. Эффект от продолгованного лекарственного средства наблюдается через 0,5-1 ч при использовании дипроспана или через 1-2 дня – кеналога. Для определения дозы ориентируются на то, что при поддерживающей пероральной дозе триамцинолона (4 мг), необходимо ввести 2 мл (40 мг) *кеналога* внутримышечно. Метипред вводят внутримышечно по 40-80 мг 1 раз в 2-4 недели. *Дипроспан* – по 1 мл в/м, эффект наступает через 0,5-1 час из-за быстрорастворимого бетаметазона фосфата и продолжается до 3-4 недель за счет бетаметазона дипропионата. *Отмена ГКС при кратковременном применении производится быстро и не вызывает осложнений.* В случае длительной поддерживающей терапии дозу снижают постепенно, так как может возникнуть "синдром отмены", проявляющийся резким ухудшением состояния больного. При приеме 20-30 мг преднизолона вначале снижают по 5 мг каждые 5 дней, с 10 мг – на 2,5 мг каждые 5 дней, а с 7,5 мг – по 1 мг 5-10 дней. В период снижения доз применяют средства, стимулирующие функцию надпочечников (синактен, витамин С, глицирам, этимизол), а также настои листа черной смородины, инжира, клюквы, корня солодки.

Ингаляционные ГКС используют для длительного поддерживающего лечения астмы средней тяжести и тяжелой.

Иммунодепрессанты. Антипролиферативные лекарственные средства, подавляющие клеточное деление, как правило, иммуносупрессивны. К ним относятся антиметаболиты (азатиоприн, 6-меркаптопурин и др.), цитостатики (циклофосфамид, хлорамбуцил и др.), некоторые антибиотики (актиномицин Д и др.).

Абсолютным показанием для их применения является аллотрансплантация органов, тяжелые формы аутоиммунных и аллергических заболеваний. Относительные показания при неэффективности других средств – иммунная тромбоцитопения, ревматоидный артрит, гломерулонефриты и др.

Антагонист пурина, 6-меркаптопурин встраивается в нуклеиновую кислоту вместо обычного пуринового основания, блокируя синтез РНК и ДНК и клеточное деление. Начальная доза перорально – 2 мг/кг, а при длительном лечении – 0,5-1-4 мг/кг. По иммунодепрессии он равен имурану, но обладает большей цитостатической активностью. При ревматизме применяют по 5-100 мг в сутки в течение 4-10 дней с перерывами от 3 до 10 дней, на курс – 1,5-3,0 г. При СКВ – по 50 или 150-300 мг/сутки в течение 1,5-2 месяца; хроническом аутоиммунном гепатите – 25-200 мг/сутки в течение 2 месяцев и до 5 лет. Осложнения: язвенная болезнь желудка, гастроэнтероколиты, угнетение костного мозга, поражения печени.

Азатиоприн (имуран) – производное меркаптопурина. Угнетает синтез антител и пролиферацию лимфоцитов, индуктивную фазу иммунного ответа в связи с нарушением в них синтеза нуклеиновых кислот. Ингибирует антителообразование, клеточный иммунитет. Обычные дозы – 100-200-300 мг/сутки или 1,5-4,0 мг/кг в течение 2-6 месяцев. Угнетает гемопоэз, гепатотоксичен.

Метотрексат (аметоптерин) в дозах 100-1000 мг/м подавляет активность дигидрофтолатредуктазы и тем самым – образование тетрагидрофолиевой кислоты, участвующей в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. Подавляет пролиферацию клеток и синтез антител. Подавляет синтез ФНО α , а усиливает – ИЛ-10, ингибирующий воспаление; индуцирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов. Применяют при аутоиммунных заболеваниях, инфекционных процессах, неспецифических полиартритах, СКВ и др. Дозы – 2,5-5 мг/сутки перорально или парентерально.

Циклофосфан угнетает пролиферацию и непролиферативную фазу иммунного ответа и синтез антител, воспалительные реакции. Применяется при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, аллотрансплантации. Начальные дозы 200-400 мг/сутки или 2-3 мг/кг.

Осложнения: подавление гемопоэза, геморрагические циститы, энтероколиты.

L-аспарагиназа, разрушая аспарагин, угнетает пролиферацию клеток; сильнее влияет на клеточный иммунитет, чем на синтез антител. Применяют при аллотрансплантации и аутоиммунных заболеваниях.

Д-пеницилламин – соединение с тиоловой группой, разрушает иммунные комплексы, подавляет синтез IgM, в том числе ревматоидного фактора, используется, в основном, при ревматоидном артрите, а также при склеродермии.

Циклоспорин А (сандииммун) обладает противогрибковым, противовоспалительным, противомаларийным и сильным иммунодепрессивным действием. Подавляет ранние этапы активации CD4⁺ Т-клеток, синтез ИЛ-2, гамма-интерферона, ФНО α и ИЛ-1 макрофагами. В терапевтических концентрациях непосредственно ингибирует выброс гистамина из человеческих базофилов.

Эффективен при аллотрансплантации органов, предотвращает криз отторжения трансплантатов, применяется и при аутоиммунных заболеваниях. Нефротоксичен и поражает клетки проксимальных и дистальных канальцев, а также гепатоциты; угнетает гемопоэз.

Такролимус (FK-506). Лекарственного средства получен из гриба рода *Streptomyces tsukubaensis*, применяется при аллотрансплантации органов. Структурным аналогом его является *рапамицин* – противогрибковый антибиотик. Тормозит активацию Т-лимфоцитов. Доза 1-1,5 мг/кг массы тела в день обеспечивает эффект в 100 раз больший, чем эффект циклоспорина А.

Осложнениями всех видов иммуносупрессии являются угнетение гемопоэза и снижение резистентности к инфекции, желудочно-кишечные расстройства. Необходим контроль за содержанием лейкоцитов в крови: сначала 2 раза в неделю, затем по мере адаптации больного 1 раз в 2-4 недели. Поэтому назначение иммуносупрессантов всегда должно быть достаточно аргументированным: учитывается состояние печени и почек. Терапию начинают с больших доз, после получения клинического эффекта переходят на поддерживающую терапию более низкими дозами и продолжают лечение не менее 3 недель до получения стойкой ремиссии. Цитостатические лекарственные средства комбинируют с ГКС для снижения доз и уменьшения токсического действия.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) обладают противовоспалительным и умеренным иммунодепрессивным действием. Обладают лекарственные средства различных групп: салицилаты (ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия, салициламид); антрониловой кислоты (мефенамовая и флуфенамовая кислоты); производные пиразолона (амидопирин, метиндол); пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, супрофен), индолуксусной (индометацин, метиндол и др.), фенилуксусной (вольтарен, ортофен и др.), хинолиновые производные (делагил, резохин, плаквенил, хлорхолин, квинакрин).

Аминохинолиновые, антималярийные лекарственные средства (делагил, плаквенил, хингамин, резохин, хлорохин) ингибируют активность ферментов, медиаторов аллергии и воспаления, стабилизируют лизосомы, угнетают обмен нуклеиновых кислот, индуцируют апоптоз лимфоцитов. Влияние на иммунокомпетентные клетки выражено сильнее, чем у других противовоспалительных средств, но слабее, чем у цитостатиков. Применяются при аутоиммунных заболеваниях.

Микофенолата мофетил (селлсепт), превращаясь в организме в микофеноловую кислоту, ингибирует образование ГМФ и синтез гуаниновых нук-

леотидов. Подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез антител, адгезивные молекулы. Назначают при СКВ-нефритах, РА, васкулитах, склеродермии и других аутоиммунных заболеваниях. Побочные эффекты: диарея, рвота, лейкопения, анемия.

Антилимфоцитарный иммуноглобулин разрушает лимфоциты и вызывают лимфоцитопению. Их получают путем иммунизации животных (лошадей и пр.) лимфоцитами человека. Взаимодействует как с Т-, так и с В-лимфоцитами. Применение антилимфоцитарного иммуноглобулина, реагирующего только с Т-клетками, уменьшает частоту побочных реакций.

Моноклональные антитела (мАТ), продуцируемые клетками гибридом мышей, могут быть нескольких типов: противомикробные, противоопухолевые и против клеток СИ или цитокинов, активирующих воспаление. Получено более сотни мАТ. Обычно это мышинные иммуноглобулины, которые могут вызывать аллергию. Они применяются для лечения опухолей, аутоиммунных, аллергических заболеваний, предотвращения криза отторжения аллотрансплантатов.

Мигомонаб **Муромонаб-CD3** – мышинные мАТ – IgG против CD3 молекулы Т-лимфоцитов человека. Используют для профилактики кризов отторжения аллотрансплантатов.

Базиликсимаб (симулект) – химерное мАТ «мышино-человечье» против α -цепи ИЛ-2 рецептора (CD25), ингибирует активацию лимфоцитов, индуцируемую ИЛ-2. Применяют для подавления реакции отторжения аллотрансплантатов и при другой иммунопатологии.

Инфликсимаб (ремикейд) – химерные мышино-человечьи мАТ к ФНО α , применяют при тяжелом РА, анкилозирующем спондилите, болезни Крона, псориатическом артрите в комбинации с другими лекарственными средствами. Осложнения: крапивница, одышка, инфекции, туберкулез и др.

Ксолар (Омализумаб) – моноклональные гуманизированные мышинные антитела против IgE применяют при тяжелой аллергической астме и хронических крапивницах подкожно по 65-600 мг 1 раз в 2-4 недели.

6. Иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекций

Иммунопрофилактика (ИП) инфекционных болезней – способ предупреждения их развития путем создания активного или пассивного иммунитета. Иммунотерапия – способ подавления возникшей инфекции посредством повышения иммунитета.

Для активной ИП и ИТ используют *вакцины*, а для пассивной – *противоинфекционные антисыворотки и антитела*.

Иммунизация населения с целью создания иммунитета против инфекций позволила предупредить многие заболевания. Вакцинация против оспы искоренила ее как болезнь. Заболеваемость полиомиелитом, корью, дифтерией в условиях строгого соблюдения календаря прививок резко снизилась.

Иммунопрофилактика инфекционных болезней – это система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней путем проведения профилактических прививок.

Профилактические прививки – введение в организм человека медицинских иммунобиологических лекарственных средств для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням.

Вакцинация против инфекций снижает общую заболеваемость: сердечно-сосудистую, бронхо-легочную, кишечную, которая провоцируется инфекциями.

Вакцины (лат. *васса* – корова) – лекарственные средства, получаемые из возбудителей заболевания или их протективные антигены, предназначенные для создания активного специфического иммунитета с целью профилактики и лечения инфекций.

К живым ослабленным вакцинам относятся вакцины против бешенства, туберкулеза, чумы, туляремии, сибирской язвы, гриппа, полиомиелита, кори и др. Живые вакцины создают напряженный иммунитет, сходный с естественным постинфекционным.

Выделение из микроорганизмов протективных антигенов позволило получить *субъединичные вакцины*. Например, вирусные *субъединичные вакцины*, состоящие из гемагглютинаина и нейраминидазы, выделенных из вируса гриппа.

Анатоксины получают путем обработки экзотоксинов раствором формальдегида. При этом токсин утрачивает свои токсические свойства, но сохраняет антигенную структуру. Разработаны генноинженерные и рекомбинантные лекарственные средства – вакцины (гепатит В и др.). Исследуются ДНК-вакцины и плантивакцины на основе трансгенных растений, вырабатывающих нужный антиген.

Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок: все вакцины – сильная реакция или осложнение на предыдущее введение вакцины, все живые вакцины – первичные иммунодефициты, иммуносупрессия, злокачественные опухоли, беременность; БЦЖ – вес ребенка при рождении менее 2000 г; лимфаденит, абсцесс, БЦЖит, туберкулез в анамнезе; АКДС – прогрессирующие заболевания нервной системы, фебрильные судоро-

роги в анамнезе; живые вакцины против кори, паротита, краснухи, комбинированные ди- и тривакцины – тяжелые формы аллергических реакций на аминокликозиды, для коревой и паротитной вакцин (приготовленных на куриных эмбрионах) – анафилактическая реакция на белок куриного яйца; вакцина гепатита В – аллергическая реакция на пекарские дрожжи и вакцину. Каждая вакцина может иметь индивидуальные противопоказания.

Национальный календарь прививок декларирует сроки прививок для каждой вакцины, правила применения и противопоказания. Многие вакцины, согласно календарю прививок, через определенные промежутки времени вводят повторно – делают *ревакцинацию*. Из-за вторичного иммунного ответа, в связи с наличием анамнестической реакции ответ усиливается, титр антител возрастает. Однако из-за наличия предшествующих антител возможны аллергические реакции, для профилактики которых рекомендуем предварительную постановку кожных проб (см. Аллергия) с минимальным количеством вакцины.

Hepatitis B, purified antigen (Эувакс В) представляет собой высокоочищенные неинфекционные полипептиды поверхностного белка (HBsAg) вируса гепатита В, адсорбированные на алюминия гидроксиде. Препарат является генноинженерной вакциной, производимой с помощью технологии рекомбинантной ДНК – продуцирование HBsAg в дрожжевых клетках *Saccharomyces cerevisiae*. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения 20 мкг/мл во флаконах по 0,5 мл (1 доза для детей), 1,0 мл (1 доза для взрослых). Используется для специфической профилактики инфекции, вызываемой всеми известными подтипами вируса гепатита В у детей и взрослых.

Hepatitis B, purified antigen (Эбербиовак HB (Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, рекомбинантная)) содержит очищенный поверхностный антиген вируса гепатита В, полученный с помощью рекомбинантной ДНК-технологии. Вакцина рекомендуется для активной иммунизации против инфекции, вызванной вирусом гепатита В и предупреждения ее возможных последствий – острых и хронических гепатитов, циррозов печени и первичных гепатокарцином. Рекомендуется вакцинировать всех новорожденных, детей и подростков. Особо рекомендуется для населения из групп высокого риска заражения. Выпускается во флаконах по 10 мкг/0,5 мл, 20 мкг/1,0 мл и 100 мкг/5,0 мл.

Hepatitis b, purified antigen (Регевак В) содержит очищенный поверхностный антиген вируса 20 мкг гепатита В (HBsAg). Выпускается в ампулах по 0,5 и 1 мл в виде суспензии для внутримышечного введения. Используется для профилактики гепатита В у детей старше 12 лет и лиц из групп повышенного риска инфицирования вирусом гепатита В.

Tuberculosis, live attenuated (Вакцина туберкулезная (БЦЖ)) представляет собой лиофилизат для приготовления суспензии для внутрикожного введения. Одна доза содержит живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1 – 0,05 мг микробных клеток. Используется для активной специфической профилактики туберкулеза у детей.

Календарь профилактических прививок Беларуси (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 17 мая 2018 г. №42)

№ п/п	Группы физических лиц, подлежащих профилактическим прививкам, и сроки проведения профилактических прививок	Перечень инфекций, против которых проводятся профилактические прививки
1	Новорожденные в первые 12 часов жизни, дети в возрасте 2, 3, 4 месяцев	Вирусный гепатит В (ВГВ (вакцина против вирусного гепатита В), эувакс В, эбербиовак НВ, регевак В)
2	Новорожденные на 3–5-й день жизни	Туберкулез (БЦЖ, БЦЖ-М)
3	Дети в возрасте 2, 4 и 12 месяцев, имеющие показания ¹	Пневмококковая инфекция (превенар 13, пневмовакс 23)
4	Дети в возрасте 2, 3, 4 месяцев	Дифтерия, столбняк, коклюш (АКДС, АДС-М-анатоксин, инфанрикс), гемофильная инфекция (АКТ-ХИБ, Хиберикс)
5	Дети в возрасте 2, 3, 4 месяцев и 7 лет	Полиомиелит (Имовакс Полио, ОПВ (оральная полиомиелитная вакцина), ИПВ (инактивированная полиомиелитная вакцина)
6	Дети в возрасте 12 месяцев и 6 лет	Корь, эпидемический паротит, краснуха (КПК)
7	Дети в возрасте 18 месяцев	Дифтерия, столбняк, коклюш (АКДС, АДС-М-анатоксин)
8	Дети в возрасте 6, 16 лет, взрослые в возрасте 26 лет и каждые последующие 10 лет жизни до достижения возраста 66 лет	Дифтерия и столбняк (АДС-М-анатоксин)
9	Дети в возрасте 11 лет	Дифтерия (АД-М, АС (анатоксин столбнячный))
10	Дети, ранее не получившие профилактические прививки против гемофильной инфекции, до достижения ими возраста 5 лет в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, прилагаемой к иммунобиологическому лекарственному средству, и имеющие одно из следующих заболеваний или состояний: - хронический гепатит; - цирроз печени; - хронические заболевания почек, сердца и легких; - иммунодефицитные состояния; - муковисцидоз	Гемофильная инфекция (АКТ-ХИБ)
11	- Дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет - Дети в возрасте от 3 лет и взрослые с хроническими заболеваниями - Лица с иммуносупрессией - Лица в возрасте старше 65 лет - Беременные женщины - Медицинские, фармацевтические работники - Дети и взрослые, находящиеся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания - Работники государственных органов, обеспечивающие безопасность государства и жизнедеятельность населения	Грипп (Ваксигрип, Ваксигриптетра, Флюоваксин, Ультравак, Ультрикс, Инфлювак)

Примечание:

Показания для вакцинации от пневмококковой инфекции:

- иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, хронический гепатит, цирроз печени, заболевания, связанные с назначением иммуносупрессивной терапии или лучевой терапии, злокачественные новообразования, лейкозы, лимфомы, болезнь Ходжкина, после трансплантации донорского органа, врожденный иммунодефицит, функциональная или анатомическая аспления (серповидно-клеточная анемия, другие гемоглобинопатии, врожденная или приобретенная аспления);
- рецидивирующий острый гнойный средний отит (более 3 эпизодов в течение года);
- рецидивирующие пневмонии;
- бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки дыхательных путей,
- первичная цилиарная дискинезия,
- дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина;
- пороки сердца, требующие гемодинамической коррекции и с обогащением малого круга кровообращения;
- наличие кохлеарного имплантата или планирование проведения данной операции;
- сахарный диабет;
- бронхиальная астма
- дети других возрастов до достижения ими возраста 5 лет в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, прилагаемой к иммунобиологическому лекарственному средству, и имеющие одно из заболеваний или состояний, перечисленных выше.

Tuberculosis, live attenuated (Вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М)). Одна доза содержит 0,025 мг микробных клеток БЦЖ. Выпускается в виде лиофилизата для приготовления суспензии для внутрикожного введения. Используется для активной специфической профилактики туберкулеза.

Measles, combinations with mumps and rubella, live attenuated (Приорикс) Прививочная доза вакцины содержит живой аттенуированный вирус кори штамма Шварц, живой аттенуированный вирус паротита, живой аттенуированный вирус краснухи. Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного и внутримышечного введения. Выпускается во флаконах по 2 дозы. Используется для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи у детей с 9-месячного возраста, подростков и взрослых.

Poliomyelitis, trivalent, inactivated, whole virus (Имовакс полио (вакцина для профилактики полиомиелита инактивированная)) используется для проведения специфической профилактики полиомиелита как для первичной иммунизации, так и для ревакцинации детей, подростков и взрослых. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного и подкожного введения 0,5 мл/доза.

Tetanus, Diphtheria, Pertussis, purified antigen, combinations with toxoids (Вакцина дифтерийно-столбнячная трехкомпонентная бесклеточная коклюшная адсорбированная жидкая (Инфанрикс)) используется для первичной вакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша у детей с 3-х месячного возраста и для ревакцинации детей, которые ранее были иммунизированы тремя дозами бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной или цельноклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной. Рекомендуется для ревак-

цинации детей 6-летнего возраста, ранее вакцинированных четырьмя дозами бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины, вместо комбинированной вакцины против дифтерии и столбняка, поскольку данная категория детей нуждается в усиленной защите от коклюша. Выпускается по 0,5 мл (1 доза) в шприце 1 мл.

Diphtheria-Haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus (Инфанрикс-ПОЛИО + Хиб) представляет собой суспензию для внутримышечного введения в комплекте с лиофилизатом для приготовления суспензии для внутримышечного введения. Используется для первичной вакцинации детей в возрасте от 2 месяцев против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b, ревакцинации детей в возрасте 13-14 месяцев, которые ранее были иммунизированы с помощью АКДС вакцины, а также антигенов полиомиелита и Хиб инфекции.

Diphtheria-Haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B (Инфанрикс гекса) Комбинированная вакцина используется для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В (адсорбированная) и для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b (конъюгированная, адсорбированная).

Diphtheria-hemophilus influenzae b-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis b (Гексаксим (вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (ацеллюлярный компонент), гепатита В рекомбинантная, полиомиелита инактивированная и заболеваний, вызванных Haemophilus типа b конъюгированная, адсорбированная). Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, антигены *Bordetella pertussis*: коклюшный анатоксин, филаментный гемагглютинин, инактивированные вирусы полиомиелита типа 1, 2, 3, вирус гепатита В поверхностный антиген. Полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b, конъюгированный со столбнячным протеином. Выпускается в виде суспензии для инъекций для внутримышечного введения (0,5 мл/доза). Используется для первичной вакцинации и ревакцинации детей в возрасте от 6-ти недель против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инвазивных инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* типа b.

Bacterial and viral vaccines, combined (Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина) представляет собой смесь убитых формальдегидом коклюшных микробов 1 фазы и сорбированных на алюминия гидроксиде дифтерийного и столбнячного анатоксинов. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения. Используется для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет 11 мес 29 дней.

Tetanus toxoid, combinations with diphtheria toxoid (Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин)) состоит из смеси очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов. Используется для профилактики дифтерии и столбняка у детей до 6-летнего возраста. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения в ампулах по 0,5 мл (одна прививочная доза) или 1 мл (две прививочные дозы).

Tetanus toxoid, combinations with diphtheria toxoid (Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин)) состоит из смеси очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов. Используется для профилактики дифтерии и столбняка у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного и подкожного введения (с тиомерсалом) по 1 мл (2 прививочные дозы) в ампуле, суспензии для внутримышечного и подкожного введения (без тиомерсала) по 0,5 мл (1 прививочная доза) в ампуле.

Diphtheria-pertussis-poliomyelitis-tetanus (Тетраксим (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инаktivированная) содержит анатоксин дифтерийный, анатоксин столбнячный, анатоксин коклюшный, гемагглютинин филаментозный, вирус полиомиелита типа 1, 2, 3 инаktivированный. Используется для первичной вакцинации и ревакцинации детей начиная с 3-месячного возраста против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения по 0,5 мл (1 доза).

Diphtheria-hemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus (Пентаксим, вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инаktivированная, инфекции, вызываемой *haemophilus influenzae* типа b конъюгированная) представляет собой лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения (1 доза), в комплекте с суспензией для внутримышечного введения (0,5 мл). Используется для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и инвазивной инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b (менингит, септицемия, целлюлит, артрит, эпиглоттит) у детей, начиная с 3-месячного возраста.

Pertussis, purified antigen, combinations with toxoids (Адасель): столбнячный анатоксин, адсорбированный, дифтерийный анатоксин адсорбированный, ацеллюлярный коклюшный компонент, содержащий: коклюшный анатоксин адсорбированный, филаментозный гемагглютинин адсорбированный, фимбрии 2 и 3 типа адсорбированные, пертактин адсорбированный. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза. Используется для введения бустерной дозы для активной иммунизации против столбняка, дифтерии и коклюша пациентов в возрасте 4-64 года. Применяется после завершения первичной серии вакцинации. Вакцина может применяться как 5-я доза у детей от 4 до 6 лет одновременно с вакциной для профилактики полиомиелита инаktivированной (ИПВ) в различные участки тела, рекомендованные для завершения серии вакцинации. Прививка рекомендована также лицам, переболевшим столбняком, дифтерией и коклюшем, т.к. перенесенные инфекции не всегда обеспечивает защитный иммунитет.

Haemophilus influenzae b, purified antigen conjugated (АКТ-ХИБ (конъюгированная вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b)) представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения. Используется для профилактики

гнойно-септических заболеваний (менингит, сепсис, артриты, эпиглоттиты, пневмонии и др.), вызываемых *Haemophilus influenzae* тип В (ХИБ-инфекции), у детей с двухмесячного возраста. Вакцина Акт-Хиб не формирует иммунитет против инфекций, вызываемых другими серотипами *Haemophilus influenzae*, а также против менингитов иной этиологии.

Haemophilus influenzae B, purified antigen conjugated (Хиберикс) представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения. Выпускается по 1 дозе вакцины во флаконах. Используется для профилактики гемофильной b инфекции у детей в возрасте с трех месяцев до пяти лет. Согласно рекомендациям ВОЗ и эпидемиологической ситуации вакцина может вводиться в возрасте с 6 недель.

Pneumococcal vaccines (Пневмовакс 23, пневмококковая полисахаридная вакцина) приготовлена из очищенных капсулярных полисахаридных антигенов пневмококков, полученных из 23 серотипов, что составляет приблизительно 90% типов инвазивных пневмококковых заболеваний. Одна доза (0,5 мл) содержит по 25 мкг каждого из следующих 23 серотипов пневмококков: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19F, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Вакцина используется для активной иммунизации против заболеваний, вызванных серотипами пневмококков, входящих в состав вакцины. Выпускается во флаконах по 0,5 мл. Рекомендована лицам в возрасте 2 лет и старше с повышенным риском заболеваемости и смертности от заболеваний, вызванных пневмококковой инфекцией.

Pneumococcus, purified polysaccharides antigen conjugated (Превенар 13) содержит 7 пневмококковых капсульных полисахаридов, идентичных тем, которые входят в состав вакцины Превенар (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), а также 6 дополнительных полисахаридов (1, 3, 5, 6А, 7F, 19А). Все они конъюгированы с белком-носителем CRM197. Вакцина используется для профилактики инвазивного заболевания, пневмонии и острого среднего отита, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, у младенцев, детей и подростков в возрасте от 6 недель до 17 лет, а также для активной иммунизации для профилактики инвазивного заболевания и пневмонии, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, у взрослых в возрасте >18 лет и у лиц пожилого возраста. Выпускается по 0,5 мл суспензии для внутримышечного введения в шприце.

Pneumococcus purified polysaccharides antigen and Haemophilus influenzae, conjugated (Синфлорикс) содержит 10 пневмококковых серотипов, используется для активной иммунизации детей в возрасте с 6 недель до 5 лет для профилактики инвазивных инфекций, пневмонии и острого среднего отита, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*. Выпускается в шприцах по 0,5 мл (доза) препарата.

Influenza, inactivated, split virus or surface antigen (Гриппол плюс-белмед (вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная)). Используется для специфической профилактики гриппа у детей, начиная с 6-месячного возраста, подростков и взрослых без ограничения возраста. Вакцина представляет собой протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и В, выращенных на куриных эмбрионах, связанные с водораствори-

мым высокомолекулярным иммуноадьювантом N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (Полиоксидоний®, МНН: Азоксимера бромид). Вакцина вызывает формирование высокого уровня специфического иммунитета против гриппа. Защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8-12 дней и сохраняется до 12 месяцев, в том числе и у пожилых лиц. Защитные титры антител к вирусам гриппа после вакцинации лиц разного возраста определяются у 75-95%. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного и подкожного введения.

Influenza, inactivated, whole virus (Флюваксин (вакцина гриппозная инактивированная очищенная расщепленная)) представляет собой трехвалентную гриппозную инактивированную очищенную расщепленную (сплит) вакцину для профилактики гриппа, состоящую из поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типов А и В, культивированных на куриных эмбрионах. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного и подкожного введения. Используется для профилактики гриппа у взрослых и детей старше 6 мес. Допускается проведение вакцинации в начале эпидемического подъема заболевания гриппом.

Influenza, inactivated, split virus or surface antigen (Ваксигрип). Вакцина произведена из трех штаммов вируса гриппа, культивированных, очищенных и затем инактивированных формальдегидом. Вакцина формирует развитие специфического иммунитета к эпидемически актуальным штаммам вируса гриппа типов А и В. Иммунитет вырабатывается между 2-ой и 3-ей неделей после вакцинации и сохраняется от 6 до 12 месяцев. Используется для профилактики гриппа у взрослых и детей с 6-месячного возраста. Вакцинация особенно показана лицам, подвергающимся повышенному риску развития послегриппозных осложнений. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного и подкожного введения (0,5 мл/доза).

Influenza, inactivated, split virus or surface antigen (Ваксигриптетра) обеспечивает активную иммунизацию против четырех содержащихся в ней штаммов вируса гриппа (двух подтипов А и двух типов В). Вакцина стимулирует выработку гуморальных антител против гемагглютининов вирусов гриппа в течение от 2-х до 3-х недель после вакцинации. Эти антитела нейтрализуют вирусы гриппа. Используется для профилактики гриппа у взрослых и детей с 3-х летнего возраста, вызываемого двумя подтипами вируса гриппа А и двумя типами вируса гриппа В. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного и подкожного введения (0,5 мл/доза).

Influenza, inactivated, split virus or surface antigen (Ультрикс, вакцина гриппозная инактивированная расщепленная) представляет собой смесь высокоочищенных протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (H_1N_1 и H_3N_2) и типа В в фосфатно-солевом буферном растворе. Выпускается во флаконах или шприцах по 0,5 мл (1 доза) для внутримышечного введения. Используется для активной ежегодной профилактической иммунизации против сезонного гриппа.

Influenza vaccines (Ультравак, вакцина гриппозная аллантоисная живая) представляет собой реассортантные вирусы гриппа подтипов А/ H_1N_1 /, А/ H_3N_2 /

и типа В, полученные из вируссодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Используется для активной профилактики гриппа у лиц с 3-х лет до 49 лет. Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для интраназального введения по 1 дозе (0,5 мл) в ампулах. Вакцину вводят интраназально с помощью распылителя – дозатора одноразового использования.

Influenza, inactivated, split virus or surface antigen (Инфлювак) представляет собой суспензию для внутримышечного и подкожного введения в одноразовых шприцах. Содержит поверхностные антигены вируса гриппа. Выпускается по 0,5 мл в одноразовых шприцах для внутримышечного и подкожного введения. Используется для профилактики гриппа у взрослых и детей (в возрасте с 6 месяцев), особенно у лиц с повышенным риском возникновения осложнений.

**Перечень
профилактических прививок по эпидемическим показаниям**

№ п/п	Перечень инфекций, против которых проводятся профилактические прививки	Группы физических лиц, подлежащих профилактическим прививкам
1	Бешенство	<ul style="list-style-type: none"> - Лица, выполняющие работу по отлову и содержанию безнадзорных животных - Ветеринары, охотники, лесники, работники боен, таксидермисты, егеря - Лица, работающие с диким вирусом бешенства - Лица, имеющие медицинские показания к иммунизации по причине контакта с животным
2	Бруцеллез	<ul style="list-style-type: none"> - Работники животноводческих комплексов (ферм) – до полной ликвидации в хозяйствах животных, зараженных бруцеллезом козье-овечьего вида - Работники организаций по заготовке, хранению, переработке сырья и продуктов животноводства – до полной ликвидации животных, зараженных бруцеллезом козье-овечьего типа, в хозяйствах, из которых поступит скот, сырье и продукты животноводства - Работники бактериологических лабораторий, работающие с живыми культурами бруцелл, а также с материалом, инфицированным возбудителем бруцеллеза - Работники организаций по убою скота, больного бруцеллезом козье-овечьего типа, заготовке и переработке полученных от него животноводческих продуктов - Животноводы, зооветработники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу козье-овечьего типа, занятые непосредственным обслуживанием животных
3	Ветряная оспа	- Дети, которым планируется проведение операции по трансплантации органов и (или) тканей человека, при отсутствии антител или через 2 года после окончания иммуносупрессивной терапии после проведения такой трансплантации
4	Вирусный гепатит А	Лица, находящиеся в контакте с пациентом, страдающим вирусным гепатитом А
5	Вирусный гепатит В	<ul style="list-style-type: none"> - Дети и взрослые, получающие медицинскую помощь с использованием крови и (или) ее компонентов, а также находящиеся на гемодиализе, с онкогематологическими заболеваниями - Лица, у которых произошел контакт с материалом, контаминированным вирусом гепатита В - Работники здравоохранения, имеющие контакт с кровью и другой биологической жидкостью человека - Лица, занятые в производстве иммунобиологических лекарственных средств из донорской и плацентарной крови <p>Обучающиеся в учреждениях образования по профилю образования «Здравоохранение»</p>
6	Дифтерия	<p>Контактные лица в очагах инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лица, не привитые против дифтерии; - дети, у которых настал срок очередной профилактической прививки; - взрослые, у которых согласно медицинским документам от последней

№ п/п	Перечень инфекций, против которых проводятся профилактические прививки	Группы физических лиц, подлежащих профилактическим прививкам
		профилактической прививки против дифтерии прошло 5 и более лет; - лица, у которых при серологическом обследовании противодифтерийные антитела выявлены в титре менее 1:40 (0,01 МЕ/мл)
7	Желтая лихорадка	Лица, выезжающие за рубеж в эндемичные по желтой лихорадке страны
8	Клещевой энцефалит	Работники лесоустроительных организаций, выполняющие работы на территориях национального парка «Беловежская пуща», Березинского биосферного заповедника и других энзоотичных территориях
9	Коклюш	Лица, контактировавшие с пациентом, которому установлен диагноз «коклюш» в очагах коклюшной инфекции, не болевшие коклюшем и не имеющие документально подтвержденных сведений о прививках против коклюша или лабораторно подтвержденных результатов наличия защитного иммунитета против коклюша
10	Корь	Лица, контактировавшие с пациентом, которому установлен диагноз «корь» в возрасте от 9 месяцев до 55 лет, не болевшие корью и не имеющие документально подтвержденных сведений о прививках против кори или лабораторно подтвержденных результатов наличия защитного иммунитета против кори
11	Краснуха	Лица, контактировавшие с пациентом, которому установлен диагноз «краснуха» в очагах краснушной инфекции, не болевшие краснухой и не имеющие документально подтвержденных сведений о прививках против краснухи или лабораторно подтвержденных результатов наличия защитного иммунитета против краснухи
12	Лептоспироз	- Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, переработке сырья и продуктов животноводства и птицеводства, полученных из неблагополучных по лептоспирозу хозяйств либо хозяйств, расположенных на энзоотичных по лептоспирозу территориях; убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке мяса и мясoproductов, полученных от больных лептоспирозом животных - Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза
13	Полиомиелит	- Лица, контактировавшие с пациентом, которому установлен диагноз «полиомиелит», не имеющие документально подтвержденных сведений о прививках против полиомиелита или лабораторно подтвержденных результатов наличия защитного иммунитета против полиомиелита, в очаге полиомиелитной инфекции; - Лица, не привитые против полиомиелита, прибывшие из эпидемически неблагополучных по полиомиелиту стран или выезжающие в эпидемически неблагополучную по полиомиелиту страну
14	Сибирская язва	- Лица, выполняющие следующие работы на территории неблагополучных пунктов по сибирской язве: • работы, связанные с выемкой и перемещением грунта (ликвидация аварийных ситуаций на инженерных коммуникациях, благоустройство сибиреязвенных захоронений, отбор проб почвы для исследования на наличие возбудителей сибирской язвы); • по убою скота, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясoproductов;

№ п/п	Перечень инфекций, против которых проводятся профилактические прививки	Группы физических лиц, подлежащих профилактическим прививкам
		<ul style="list-style-type: none"> по сбору, хранению и первичной переработке сырья животного происхождения (в том числе в кожевенном производстве) - Животноводы, ветеринарные работники и зоотехники, занятые непосредственным обслуживанием животных - Лица, работающие с живыми культурами возбудителя сибирской язвы, с зараженными сибирской язвой лабораторными животными или исследующие материал, инфицированный возбудителем сибирской язвы
15	Столбняк	<p>Лица, обратившиеся за медицинской помощью в случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> - травм с нарушением целостности кожных покровов и слизистых; - обморожений и ожогов (термических, химических, радиационных) второй, третьей и четвертой степени; - проникающих повреждений желудочно-кишечного тракта; - проведения оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте; - искусственного прерывания беременности (аборта) и родов вне организаций здравоохранения; - гангрены и некроза тканей; - укусов животных
16	Туляремия	<ul style="list-style-type: none"> - Лица, проживающие на территории активных природных очагов туляремии, а также прибывшие на эти территории и выполняющие следующие работы: <ul style="list-style-type: none"> сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дезинсекционные, дератизационные и дезинфекционные; по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, по отлову грызунов и кровососущих насекомых - Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии
17	Чума	Лица, выезжающие на энзоотичные по чуме территории
18	Эпидемический паротит	Лица, контактировавшие с пациентом, которому установлен диагноз «эпидемический паротит» (несовершеннолетние) в очагах эпидемического паротита, ранее не болевшие эпидемическим паротитом, не имеющие документально подтвержденных сведений о прививках против эпидемического паротита или лабораторно подтвержденных результатов наличия защитного иммунитета против эпидемического паротита

Rabies, inactivated, whole virus (Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая) содержит специфический антиген вируса бешенства штамм «Внуково-32». Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения. Используется для проведения лечебно-профилактической иммунизации (контакт и укусы больными бешенством животными, теплокровными животными с подозрением на заболевание бешенством, дикими или неизвестными теплокровными

ми животными), профилактической иммунизации (работники служб, проводящих отлов животных, работники ветеринарных станций по борьбе с болезнями животных, имеющие контакт с животными, работники научно-исследовательских институтов и диагностических лабораторий, проводящие исследования на бешенство, работники вивариев и других учреждений, работающие с животными, обслуживающий персонал лечебнопрофилактических учреждений, имеющий высокий риск заражения).

Varicella, live attenuated (Варилрикс) – живая аттенуированная вакцина для профилактики ветряной оспы, представляет собой живой аттенуированный вирус Varicella Zoster (штамм Ока), культивированный в культуре диплоидных клеток человека MRC-5. Вакцина предназначена для активной иммунизации против ветряной оспы здоровых лиц, начиная с 12-месячного возраста; лиц, относящихся к группе высокого риска заболевания тяжелой ветряной оспой, такие как пациенты с острым лейкозом, пациенты с хроническими заболеваниями, пациенты, получающие терапию иммунодепрессантами, а также пациенты, которым планируется проведение трансплантации; здоровых лиц, находящихся в тесном контакте с больными ветряной оспой и с лицами, отнесенными к группе высокого риска. Выпускают во флаконах по 0,5 мл вместе со шприцем-растворителем.

Hepatitis A, inactivated, whole virus (Хаврикс) обеспечивает защиту против инфекции, вызванной вирусом гепатита А, путем индуцирования выработки специфических антител против вируса гепатита А. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения. Используется для активной иммунизации против инфекции, вызываемой вирусом гепатита А незащищенных лиц и лиц с риском заражения.

Hepatitis A, inactivated, whole virus (Аваксим 80) представляет собой суспензию для внутримышечного введения. Одна доза (0,5 мл) содержит вирус гепатита А инаktivированный – 80 единиц антигена штамм GBM, культивированный в культуре диплоидных клеток человека MRC-5, инаktivированный формальдегидом и адсорбированный на алюминия гидроксиде. Используется для проведения специфической профилактики вирусного гепатита А у детей в возрасте от 12 месяцев до 15 лет включительно.

Encephalitis, tick borne, inactivated, whole virus (ЭнцеВир, вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инаktivированная сорбированная) выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения. Одна доза препарата (0,5 мл) содержит инаktivированный антиген вируса клещевого энцефалита от 0,6 до 3,0 мкг. Используется для специфической профилактики клещевого энцефалита у лиц с 18 лет.

Encephalitis, tick borne, inactivated, whole virus (Клещ-Э-ВАК (Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инаktivированная сорбированная)) представляет собой очищенную концентрированную суспензию инаktivированного формалином вируса клещевого энцефалита. Суспензия для внутримышечного введения используется для специфической профилактики клещевого энцефалита у лиц от 16 лет и старше в дозе 0,5 мл и для детей от 1 года до 16 лет в дозе 0,25 мл, а также для иммунизации доноров с

целью получения специфического иммуноглобулина. Выпускается в ампулах по 0,5 мл (1 доза для лиц от 16 лет и старше) или 0,25 мл (1 доза для детей от 1 года до 16 лет).

Other vaccines for bacterial infections prophylaxis (Вакцина туляремиальная живая) представляет собой лиофилизированную культуру живых микробов туляремиального вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ. Выпускается в виде лиофилизата для приготовления суспензии для внутрикожного введения и накожного скарификационного нанесения. Используется для профилактики туляремии с 7 летнего возраста (с 14 лет – в очагах полевого типа).

Yellow fever vaccines (Вакцина желтой лихорадки живая сухая) представляет собой тонкоизмельченную ткань куриных эмбрионов, свободных от специфической патогенной микрофлоры (specific pathogen free-SPF), зараженных аттенуированным вирусом желтой лихорадки штамм «17Д», очищенную центрифугированием и лиофилизированную. Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Используется для профилактики желтой лихорадки у детей с 9-ти месячного возраста и взрослых, выезжающих за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы, а также у лиц, работающих с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки.

Дополнительно рекомендованы ротавирусные вакцины для профилактики вирусных диарей у детей и др.

Rota virus, pentavalent, live, reassorted (Ротатек, вакцина ротавирусная, живая, пероральная, пентавалентная) представляет собой живую, пероральную, пентавалентную вакцину для применения с целью предупреждения ротавирусного гастроэнтерита. Вакцина содержит 5 живых реассортантных ротавирусов. Содержит человеческие-бычьи ротавирусные реассортанты (живые), полученные в клетках Vero: G1, G2, G3, G4 и P1A. Используется для активной иммунизации детей в возрасте от 6 недель до 32 недель с целью предупреждения гастроэнтерита, вызванного ротавирусной инфекцией. Выпускается в виде разовых, предварительно заполненных стандартной дозой 2 мл, пластиковых дозированных тубиках с отвинчивающимся колпачком.

Humen papillomavirus 4-valent vaccine, recombinant Gardasil (Гардасил вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)). Адьювантная, неинфекционная, рекомбинантная вакцина представляет собой стерильную суспензию для внутримышечного введения, приготовленную из смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Квадριвалентная вакцина обеспечивает защиту от штаммов 16 и 18 ВПЧ, ответственных за 70% онкологических заболеваний рака шейки матки во всем мире, а также штаммов 6 и 11, вызывающих генитальные бородавки. Показана к применению в возрасте от 9 лет для профилактики предраковых генитальных поражений (шейки матки, вульвы и влагалища) и рака шейки матки, вызванных определенными онкогенными типами ВПЧ; генитальных кондилом (*condiloma acuminata*), вызванных определенными типами ВПЧ. Выпускается во флаконах 1 доза (0,5 мл).

Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant Gardasil (Гардасил 9, вакцина против вируса папилломы человека 9-валентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) обеспечивает защиту от этих (6, 11, 16, 18) и еще пяти ВПЧ штаммов: 31, 33, 45, 52 и 58. Эти штаммы вызывают примерно 20% всех онкологических заболеваний шейки матки и наружных половых органов. Показана для активной иммунизации пациентов старше 9 лет против заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ): предопухолевые состояния и злокачественные новообразования шейки матки, вульвы, влагалища и ануса, вызываемые вакцинными типами ВПЧ; остроконечные кондиломы *Condyloma acuminata*, вызванные определенными типами ВПЧ. Выпускается по 0,5 мл (1 доза) в одноразовом предварительно наполненном стеклянном шприце (объем 1,5 мл) с фиксатором-уплотнителем.

Cervarix (церварикс – вакцина рекомбинантная адсорбированная против вируса папилломы человека). Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения 0,5 мл – 1 доза. Используется для профилактики предраковых аногенитальных поражений (шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала) и рака шейки матки и анального канала, обусловленных определенными онкогенными типами вируса папилломы человека, в возрасте с 9 лет.

В Республике Беларусь дополнительно зарегистрированы: менингококковая вакцина, бруцеллезная вакцина.

Менингококковая вакцина *Meningococcus b, multicomponent vaccine (Трумэнба)*. Вакцина содержит фактор-Н связывающий белок *Neisseria meningitidis* серогруппы В подсемейство А, фактор-Н связывающий белок *Neisseria meningitidis* серогруппы В подсемейство В. Выпускается в виде суспензии для внутримышечного введения 0,5 мл/доза в предварительно заполненном шприце. Используют для активной иммунизации лиц в возрасте 10 лет и старше с целью предотвращения инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой серогруппой В *Neisseria meningitidis*.

Brucellosis vaccines (Вакцина бруцеллезная живая) представляет собой лиофилизированную культуру живых микробов вакцинного штамма *Brucella abortus* 19 ВА. Одна доза для подкожного введения взрослым содержит $3,4 \times 10^8$ до $4,6 \times 10^8$ живых микробных клеток в 0,5 мл, для накожного скарификационного нанесения, от 4×10^9 до $1,6 \times 10^{10}$ живых микробных клеток в 0,1 мл растворителя. Используется для профилактики бруцеллеза козье-овечьего типа у взрослых.

Доказано, что вакцины защищают от развития соответствующих инфекций, предотвращают их передачу при условии вакцинации 95% населения. Уменьшение вакцинируемых привело к вспышкам полиомиелита, кори, дифтерии в южных регионах России и в Европе. Антивакцинная пропаганда, необоснованное уклонение от прививок должно пресекаться. Случаи заболевания вакцинированных обусловлены, во-первых, – недостаточным иммунитетом у людей с иммунодефицитами (синтеза антител, интерферонов, иммунных лимфоцитов и др.), во-вторых, – не полным соответствием антигенных серотипов вакцин и циркулирующих соответствующих вирусов. Конечно, увеличение коли-

чества вакцин повышает антигенную нагрузку на организм и может вызывать побочные эффекты (см. ниже), которые необходимо предотвратить.

Следует учитывать, что значительная часть детей после вакцинации не синтезируют антитела. Серонегативными после вакцинации против кори оказались 6,4%, эпидемического паротита – 12,7%, краснухи – 4,9% детей, среди невакцинированных детей – 19,4%, 22%, и 32,6% соответственно. Антитела не определялись и у некоторых переболевших детей. По-видимому, у таких детей имеется дефицит синтеза антител.

Поствакцинальный иммунитет. Вакцинация предусматривает создание у здоровых приобретенного (адаптивного) активного специфического противoinфекционного иммунитета к соответствующему инфекту (вирусу, бактерии).

Иммунный ответ на введение вакцины зависит от ее вида (живая, убитая, анатоксин), возраста вакцинируемого (новорожденный, взрослый) и первичного или повторного введения. В классическом первичном иммунном ответе при оценке по уровню антител различают три периода. Первый – латентный, продолжающийся несколько суток, когда антитела не выявляются. Затем наблюдается период подъема уровня антител: на одни вакцины более быстрый (3-4 дня на коревую вакцину), на другие – медленный (2-3 недели на вакцины дифтерии, коклюша). Первыми появляются антитела IgM-класса, через 7 дней и позже нарастает уровень IgG-антител (кроме новорожденных и детей раннего возраста). Значительно позже (14-21 день) отмечается подъем уровня IgA-антител.

Вторичное введение вакцин (ревакцинация) индуцирует быстрое увеличение количества IgG-антител.

Основой сохранения иммунитета является иммунологическая память, которая возникает после синтеза IgG-антител. Поэтому у детей раннего возраста, у которых преобладает IgGM-ответ и отсутствует или почти отсутствует синтез IgG-антител, иммунологическая память на вакцину не формируется. Эту проблему преодолевают ревакцинацией в более позднем возрасте, хотя это и безразлично для организма.

Противоинфекционные антисыворотки и иммуноглобулины

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины применяют при многих инфекциях как с целью экстренной иммунопрофилактики (при непосредственной угрозе заболевания), так и с целью иммунотерапии для создания искусственного пассивного иммунитета.

Антигенспецифические иммуноглобулины человека получают из сыворотки крови доноров после вакцинации соответствующими вакцинами.

Immunoglobulins, normal human, for extravascular adm. (Иммуноглобулин человека нормальный) выпускается в ампулах по 1,5 мл в виде 10%-ного раствора иммунологически активной фракции белка. Используется для внутримышечного введения. Может предупредить или модифицировать корь у восприимчивых лиц (не вакцинированных и не болевших раньше корью), при контакте с больными < 6 суток. Особенно показан ИГ контактным на дому, в частности, детям младше 1 года, имеющим наивысший риск возникновения осложнений.

Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm. (Биовен моно (иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения)). Препарат является иммуноглобулином G, выделенным из плазмы крови человека, и содержит широкий спектр антител против инфекционных агентов. Изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров. Приблизительное процентное соотношение субклассов составляет: IgG₁ – 69%, IgG₂ – 19%, IgG₃ – 10% и IgG₄ – 2%. 1 мл препарата содержит 0,05 г белка. Выпускается во флаконах по 25, 50, 100 мл. Используют для заместительной иммунотерапии в процессе лечения первичных и вторичных иммунодефицитных состояний и связанных с ними заболеваний, а также для лечения и профилактики заболеваний, вызванных бактериальной и вирусной инфекцией.

Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm. (Октагам) содержит преимущественно иммуноглобулин G с широким спектром антител против различных инфекционных агентов. Выпускается во флаконах по 2, 50, 100, 200 мл. Используется в качестве заместительной терапии у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при синдромах первичных иммунодефицитов с нарушением образования антител, при первичной иммунной тромбоцитопении у пациентов с высоким риском кровотечения или перед хирургическим вмешательством для коррекции количества тромбоцитов, при хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, синдроме Гийена-Барре, болезни Кавасаки.

Immunoglobulins, normal human, for extravascular adm. (Гамманорм) выпускается во флаконах по 10, 20 мл. Используется для заместительной терапии при таких первичных иммунодефицитах как: врожденная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит, тяжёлый комбинированный иммунодефицит, дефицит IgG подклассов с рекуррентными инфекциями, а так же для заместительной терапии при миеломной болезни или при хроническом лимфолейкозе с сопутствующей тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и повторных инфекциях.

Anti-D (rh) immunoglobulin (иммуноглобулин человека антирезус анти-d) выпускается по 1,5 мл 750 МЕ, по 3,0 мл 1500 МЕ в ампулах. Активным компонентом препарата являются специфические антитела (иммуноглобулин G) против D(Rh)-антигена эритроцитов человека. Доза анти-D иммуноглобулина определяется количеством перелитых Rh(D) положительных эритроцитов и основывается на том факте, что 0,5 мл Rh(D) положительных эритроцитов или 1 мл Rh(D) положительной крови нейтрализуется приблизительно 50 МЕ анти-D иммуноглобулина. Используется для профилактики резус-конфликта у резус-отрицательных женщин, не сенсibilизированных к антигену Rh0(D) (т.е. не выработавшим резус-антител) при условии первой беременности и рождения резус-положительного ребенка, кровь которого совместима с кровью матери по группам крови системы ABO; при искусственном прерывании беременности у резус-отрицательных женщин, также не сенсibilизированных к Rh0(D)-антигену, в случае резус-положительной принадлежности крови мужа.

Staphylococcus immunoglobulin (Иммуноглобулин человека антистафилококковый) – получают из плазмы доноров, иммунизированных стафилококко-

вым анатоксином. Содержит главным образом антитела (антиальфа-стафилолизина), направленные против стафилококковой интоксикации. Выпускается в ампулах по 3 мл (100 МЕ в одной дозе). Используется в комплексной терапии токсических форм стафилококковой инфекции у детей и взрослых.

Tetanus immunoglobulin (Иммуноглобулин человека противостолбнячный). Выпускается в виде раствора для внутримышечного введения по 1 дозе (не менее 250 МЕ) в объеме не более 5 мл (в зависимости от специфической активности). Используется для проведения экстренной профилактики столбняка у детей и взрослых, не получивших полного курса иммунизации столбнячным анатоксином или с неизвестным прививочным анамнезом.

Encephalitis, tick borne immunoglobulin (Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита) выпускается в виде ампул по 1 мл. Препарат представляет собой концентрированный раствор очищенной фракции иммуноглобулинов, выделенной из плазмы крови здоровых доноров, содержащий антитела к вирусу клещевого энцефалита. Используется для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита у взрослых и детей. Препарат следует вводить в возможно более ранние сроки с момента предполагаемого заражения не позднее 96 часов (4 дней) после укуса.

Cytomegalovirus immunoglobulin (Иммуноглобулин антицитомегаловирусный человека) выпускается в виде раствора для инъекций, вводится только внутримышечно, внутривенное введение запрещено. Препарат является иммунологически активной белковой фракцией, выделенной из плазмы крови человека, очищенной и концентрированной методом фракционирования этиловым спиртом. Содержание белка в 1,0 мл препарата – от 0,09 до 0,11 г/мл. Действующей основой препарата являются антитела, специфические к цитомегаловирусу, в частности иммуноглобулин G.

Для лечения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции и реактивации ЦМВ-инфекции у беременных женщин для профилактики внутриутробного инфицирования плода и акушерских осложнений иммуноглобулин вводят 4-5 раз по 1,5 мл (1 ампула) с интервалом 3 или 5 дней в зависимости от состояния пациентки. Для лечения врожденной ЦМВ-инфекции у новорожденных детей иммуноглобулин вводят 3 раза с интервалом 2-3 дня по 0,5 мл/кг/сутки, для детей младшего возраста иммуноглобулин вводят 4-5 раз с интервалом 5 дней по 1,5 мл (1 ампула). С целью терапии цитомегаловирусной инфекции у людей, страдающих поражениями ЦНС, вводится содержимое 3 ампул 5 раз, при этом перерыв между введениями средства составляет 2 дня.

Lactoimmunoglobulin antirotaviral (Лактоиммуноглобулин противоротавирусный). Лактоиммуноглобулин является белковой фракцией, полученной из гипериммунного коровьего молозива. Содержание в лактоиммуноглобулине глобулиновой фракции составляет не менее 80%. Выпускается во флаконах. Предназначен исключительно для перорального применения. Недопустимо парентеральное (внутримышечное, внутривенное, подкожное) введение препарата. Используется в составе комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей с 6 месячного возраста, для проведения экстренной профилактики ротавирусной инфекции у детей с 6- и месячного возраста.

Specific immunoglobulins (Иммуноглобулин человека антихламидийный) представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы крови доноров. Действующей основой препарата являются иммуноглобулины, в частности иммуноглобулин G, специфический к *Chlamydia trachomatis*. Специфическая активность обусловлена вируснейтрализующим действием антител. Иммуноглобулин G также оказывает иммуномодулирующий эффект, влияя на разные звенья иммунной системы человека, и повышает неспецифическую резистентность организма. Выпускается в ампулах по 1,5 мл. После внутримышечного введения наибольшая концентрация наблюдается через 2-3 дня. Применяют в комплексной терапии заболеваний, вызванных *Chlamydia trachomatis* в частности, при поражении урогенитальных путей: сальпингита, сальпингоофорита, кольпита, уретрита, простатита, цистита, уретропростатита, невынашивания беременности, бесплодия и др.

Immunoglobulin influenza (Иммуноглобулин противогриппозный человека) получают из сыворотки венозной крови доноров, многократно иммунизированных живой гриппозной вакциной типа А2 и В. После введения в организм противогриппозный иммуноглобулин создает пассивный иммунитет продолжительностью 3-4 нед. Выпускают в ампулах по 1 мл (в 1 мл – 1 доза препарата). Применяют и назначают для лечения и профилактики гриппа.

Immunoglobulin human hepatitis B (Neohepatect) (Иммуноглобулин человека против гепатита В (Неогепатект)) является препаратом иммуноглобулина, который изготовлен из плазмы доноров с высоким титром антител против гепатита В. Распределение подклассов иммуноглобулина G соответствует распределению в плазме здоровых доноров. Выпускается по 2, 10, 40 мл препарата во флаконах. Используется для профилактики гепатита В у новорожденных от матерей-носительниц HBs AG. Может использоваться у лиц, не вакцинированных против гепатита В или не имеющих документального подтверждения о проведенных прививках и подвергшихся опасности заражения вирусом гепатита В (введение Неогепатекта рекомендуется осуществлять одновременно с вакцинацией против гепатита В (одновременная активная и пассивная иммунизация)). Пациентам с повышенным риском заражения вирусом гепатита В до или одновременно с вакцинацией против гепатита В (перед операциями, повторной гемотрансфузией, гемодиализом и т.п.). Применяется для профилактики реинфицирования вирусом гепатита В пациентов после трансплантации печени в связи с печеночной недостаточностью, индуцированной вирусом гепатита В, пациентам, у которых не наблюдается иммунный ответ (отсутствует достаточное количество антител к гепатиту В) после вакцинации, и для которых нужна постоянная профилактика из-за непрекращающегося риска инфицирования вирусом гепатита В.

Ксеногенные антисыворотки получают путем гипериммунизации лошадей и других животных, от которых можно забрать достаточно много крови. Существуют *антимикробные* и *антитоксические* сыворотки и выделенные из них очищенные иммуноглобулины. К антитоксическим относятся *противодифтерийная*, *противостолбнячная*, *противогангренозная*, *противоботулини-*

ческая и противостафилококковая антисыворотки и соответствующие иммуноглобулины.

Антитоксические сыворотки необходимо вводить как можно раньше после начала заболевания, так как антитела способны нейтрализовать токсин только до его адсорбции на клетках-мишенях. Сыворотки вводят после обязательного предварительного определения аллергии к лошадиному белку, поскольку они могут вызывать шок и сывороточную болезнь, особенно при повторном введении.

Tetanus antitoxin (Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная) применяется для профилактики и лечения столбняка. Не подлежат профилактической иммунизации с помощью сыворотки лица, которым менее чем 2 года назад была проведена иммунизация одним из лекарственных средств, содержащих столбнячный анатоксин. Сыворотка противопоказана лицам с аллергией на лошадиный белок. Выпускается в виде раствора для инъекций 3000 МЕ в ампулах в комплекте с сывороткой лошадиной очищенной разведенной 1:100 в ампулах 1мл. Следует помнить, что при совместном введении противостолбнячной сыворотки и столбнячного анатоксина отмечается угнетение иммунного ответа.

Rabies immunoglobulin (иммуноглобулин антирабический (лошадиный)). Раствор для инъекций не менее 150 МЕ/мл. Выпускается в комплекте с иммуноглобулином разведенным 1:100. Используется для пассивной лечебно-профилактической иммунизации пациентов с подозрением на инфицирование вирусом бешенства в случае единичных или множественных трансдермальных укусов или царапин, попадания слюны животных на слизистую оболочку, ослюнения поврежденной кожи больными или с подозрением на заболевание бешенством животными. Всегда используется в комбинации с антирабической вакциной.

Botulinum antitoxin (Сыворотка противоботулиническая типа E лошадиная очищенная концентрированная жидкая типа A, B, E) представляет собой белковую фракцию сыворотки крови лошадей, иммунизированных ботулиническим анатоксином или токсином типа A, B, E, содержащую специфические иммуноглобулины. Выпускают в комплекте. Комплект состоит из 1 ампулы сыворотки противоботулинической и 1 ампулы сыворотки лошадиной очищенной, разведенной 1:100. Используют для лечения и профилактики ботулизма.

Serum antidiphthericum equinum purificatum cocentratum liquidum (Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная) применяется с лечебной целью по медицинским показаниям после внутрикожной пробы для лечения больных с дифтерией. Представляет собой белковую фракцию сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных дифтерийным анатоксином, содержащую антитоксические антитела, очищенную и концентрированную. 1 мл сыворотки содержит не менее 1500 международных антитоксических единиц активности (МЕ). Выпускается в виде раствора для внутримышечного и подкожного введения, 10000 МЕ/мл.

Осложнения, обусловленные иммунотерапией и иммунопрофилактикой

В процессе иммунотерапии и иммунопрофилактики возможно возникновение индуцируемых ими заболеваний. Они обычно обусловлены повышением реактивности организма и развитием аллергических и псевдоаллергических реакций, снижением реактивности и развитием иммунодефицитов (ИД), нарушением метаболизма. Соответственно видам ИТ, различают следующие заболевания:

- болезни, вызванные активной иммунотерапией и ИП (*поствакцинальные* осложнения);
- болезни, возникшие в связи с пассивной ИТ (анафилактический шок, сывороточная болезнь),
- патология иммуномодуляции: а) иммунодепрессивный синдром, б) синдромы иммуностимуляции (аллергические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания), в) непредсказуемые патологические иммуномодуляции;
- другие неспецифические осложнения (метаболические, токсические и пр.).

Первые две группы болезней и осложнений, возникающих после вакцинации и введения сыворотки и иммуноглобулинов, являются наиболее тяжелыми. Они имеют аллергическую природу и протекают в виде анафилактического шока, сывороточной болезни и поствакцинального синдрома, токсикодермий, полиморфных сыпей и др. Тяжесть их обычно определяется интенсивностью, возникшей аллергической и токсикоаллергической реакции.

Профилактика этих осложнений включает комплекс мероприятий. Обязательным этапом перед введением больному сывороток и других лекарственных средств является сбор аллергоанамнеза, на основании которого выясняют предрасположенность к аллергии и переносимость лекарственных средств, в частности сывороток и вакцин.

Для профилактики аллергии на ксеногенные сыворотки при отягощенном по анафилаксии анамнезе рекомендуется проведение более тщательного обследования. Предварительно делается скарификационная кожная проба или прик-тест с сывороткой в разведении 1:100. Если она отрицательна, сыворотка разводится 1:10 и проба повторяется. При таком же результате внутрикожно вводится 0,02 мл сыворотки, разведенной 1:100. Далее аналогично тестируется цельная сыворотка. При отрицательной внутрикожной пробе 0,5-1,0 мл вводится подкожно или внутримышечно и лишь через 1,5-2,0 ч инъекцируется лечебная или профилактическая доза антисыворотки.

Иммунодепрессия опасна возможностью осложнений в виде бактериальной, грибковой и вирусной инфекций. Причем чем сильнее подавление иммунитета, тем вероятнее их возникновение. При местном применении иммунодепрессантов осложнения прежде всего наступают в очаге их воздействия из-за подавления местных защитных реакций и в связи с модификацией метаболизма тканей. Например, применение аэрозолей глюкокортикостероидов индуцирует кандидозы слизистых оболочек дыхательных путей.

Синдром иммуностимуляции клинически проявляется в виде аллергических и аутоаллергических заболеваний. Частные его проявления – это различные клинические формы лекарственной аллергии (анафилактический шок, крапивницы и отеки Квинке, токсикодермии, висцеральные поражения).

Токсические и метаболические осложнения обычно обусловлены прямым действием лекарственного средства на соответствующую ткань. Большинство лекарственных средств вызывает характерные для них осложнения. Цитостатики подавляют пролиферацию клеток, угнетают кроветворение; глюкокортикостероиды модифицируют все виды обмена веществ, в связи с чем возникает целый ряд осложнений. Многие отрицательные эффекты иммуномодуляторов связаны с их недостаточно избирательной тропностью к СИ, влиянием на другие органы и системы. Рекомбинантные, генно-инженерные лекарственные средства – интерфероны, интерлейкины, как правило, вызывают лихорадку, общее недомогание, лейкопении или лейкоцитозы и другие негативные эффекты.

Для предупреждения развития осложнений ИТ и ИП во всех случаях необходимо четкое обоснование проводимых мероприятий, наличие показаний и оценка возможных противопоказаний.

Поствакцинальные аллергические реакции

Введение здоровым людям с целью профилактики инфекций вакцин и анатоксинов сопровождается развитием иммунного ответа, в процессе которого отмечаются временные изменения показателей системы иммунитета, ферментов, функции надпочечников и других физиологических систем организма. Эти изменения продолжаются 2-3 недели, в некоторых случаях – до 2 мес.

Иногда вакцины вызывают выраженные клинические проявления, т. е. поствакцинальные реакции (ПВР). Они однотипны и, как правило, характерны для каждого вида прививок, а при применении живых вакцин – специфичны. Обычно они не вызывают серьезных нарушений в организме. Под поствакцинальными осложнениями понимают все те патологические явления, которые возникают после вакцинации и не свойственны обычному вакцинальному процессу. Однако введение вакцин может привести к обострению хронической или к активации латентной инфекции. Поэтому патологические процессы, появляющиеся в поствакцинальном периоде, можно разделить на группы: а) собственно поствакцинальные осложнения – вследствие проведенной прививки; б) обострение хронической и латентной инфекции; в) присоединение интеркуррентной инфекции.

По механизму развития ПВР первой группы могут быть: а) аллергическими; б) неспецифическими, псевдоаллергическими; в) токсикоаллергическими.

Изменение реактивности организма, наличие аллергических заболеваний играет важнейшую роль в патогенезе поствакцинальных осложнений. Реактивность организма может быть изменена при наличии хронических очагов инфек-

ции, после перенесенных незадолго до прививки ОРВИ, при перегревании, переохлаждении.

У лиц с атопией имеется предрасположенность к ПВР. Наряду с реактивными, немедленными реакциями, могут развиваться иммунокомплексные, с преимущественной клиникой васкулитов и полисерозитов или цитотоксические – с повреждением клеток крови. Некоторые виды вакцин (БЦЖ) вызывают замедленные реакции.

Клинические проявления ПВР могут быть общими и местными. К общим относятся АШ, генерализованные полиморфные сыпи, сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром, поражения нервной системы. Местные реакции, локализованные на коже (крапивницы, отек Квинке) в зоне введения вакцины, наиболее часто наблюдаются на АКДС, антирабическую и другие вакцины.

ПВР необходимо дифференцировать с заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину поражения (корь, краснуха, скарлатина, ветряная оспа с геморрагическими диатезами).

Поражения нервной системы могут быть в виде энцефалита, менингоэнцефалита, энцефаломиелорадикулоневрита, которые наиболее часто наблюдаются после антирабической, противокоревой, коклюшной вакцинаций. Для выращивания вируса бешенства используют мозг животных. Антирабическая вакцина, приготовленная из такого материала, содержит органоспецифические аллергены. Поэтому при введении ее возможно аутоаллергическое поражение с развитием демиелинизирующих процессов в нервной системе и появлением парезов и параличей. Клинически выделяют кратковременные судорожные приступы без остаточных явлений и энцефалитоподобный синдром с потерей сознания, более длительными судорогами, тяжелым течением (иногда с летальным исходом) и остаточными неврологическими явлениями. Характерно возникновение их в течение 1-3 суток после введения лекарственного средства. В отдельных случаях неврологические осложнения возможны на введение тифопаратифозных вакцин. Они появляются чаще через несколько часов после вакцинации и могут протекать в виде легких функциональных нарушений со стороны нервной системы или как тяжелый энцефаломиелит. Очень редки переходящие парезы и параличи отдаленных мышечных групп после вакцинации живой пероральной вакциной против полиомиелита (через 7-30 дней).

Астматический синдром, ложный круп могут возникать после введения коревой вакцины, АКДС и др. Встречаются синдромы тромбопенической пурпуры (типа болезни Верльгофа) и геморрагического васкулита (типа болезни Шенлейн-Геноха).

Преходящая нефропатия, острый пиелонефрит, тяжелый диффузный гломерулонефрит иногда наблюдаются после применения АКДС, коревой вакцины и др. Описаны случаи поствакцинального миокардита и поражения костной системы типа остеомиелита.

Развитие аутоиммунных процессов после вакцинации может быть связано с тем, что бактериальные продукты являются поликлональными стимуляторами Т- и В-систем иммунитета.

После вакцинации против гриппа, кори, краснухи, паротита, желтой лихорадки, клещевого и японского энцефалитов у лиц с пищевой аллергией на яйца кур могут быть аллергические реакции вплоть до тяжелого анафилактического шока. Обусловлено это тем, что вирусные вакцины содержат антигены среды, на которой выращиваются вирусы, т.е. антигены куриных эмбрионов.

В готовые вакцины часто добавляют антибиотики (неомицин). Поэтому лицам с сенсibilизацией и ранее имевшим выраженные аллергические реакции на аминогликозиды введение вакцин противопоказано.

Диагноз поствакцинальных аллергических осложнений основывается на данных аллергоанамнеза, использовании лабораторных тестов для выявления сенсibilизации к данной вакцине.

Профилактика:

- первичная – соблюдение и выявление противопоказаний к вакцинации в соответствии с инструкциями;
- вторичная – прогноз возможной реакции на основе состава вакцины и сенсibilизации вакцинируемого, его обследование, фармакотерапия по показаниям;
- третичная – профилактика и лечение хронических заболеваний, пассивная иммунопрофилактика.

Чтобы предупредить поствакцинальные осложнения, детей с аллергическими реакциями в анамнезе выделяют в группу риска. У них в целях предупреждения анафилаксии на любые вакцины, особенно при ревакцинации, мы рекомендуем предварительно проводить прик-тест или внутрикожную пробу с 0,02 мл вакцины и, при отсутствии реакции, вводить остальную дозу.

Детям с отягощенным семейным аллергоанамнезом при отсутствии признаков аллергии до 3 месяцев жизни или (и) при наличии легких локальных проявлений экссудативного диатеза в виде покраснения и шелушения кожи на щеках и ягодицах, прививки начинают в декретированные сроки.

После однократных аллергических эпизодов в виде сыпи или отека Квинке на пищевой продукт или лекарство без выраженных нарушений общего состояния, ребенка освобождают от полиомиелитной и коревой прививок не менее чем на 2 месяца, а от введения АДС-М-анатоксина и паротитной вакцины – не менее чем на 3 месяца. Разрешение на ту или иную вакцинацию дают после контрольного осмотра. Если указанные аллергические реакции сопровождаются выраженным нарушением общего состояния, а также имеются рецидивирующие аллергические сыпи, повторные отеки Квинке, вазомоторный ринит, легкие формы астматического бронхита и ларингоспазма, освобождение от полиомиелитной и коревой вакцинации оформляют на 3-6 месяцев, от АДС-М – на 2 года. При локализованных формах детской экземы и нейродермита, редких и легких приступах БА прививки против кори и полиомиелита разрешаются через 2-3 месяца, при распространенных кожных заболеваниях и БА – не ранее чем через 12 месяцев от начала ремиссии. АДС-М – вакцинация при кожных поражениях проводится через 12 месяцев от начала ремиссии, при распространенных – спустя 2 года.

Тяжелые аллергические реакции типа анафилактического шока, синдромов Стивенса-Джонсона, Лайелла, многоформной экссудативной эритемы, а также поствакцинальный энцефалит являются противопоказаниями к дальнейшему введению всех вакцин, кроме полиомиелитной. Вакцинацию против полиомиелита можно проводить не ранее чем через 2 года после ремиссии.

Дети, получающие курсы СИТ, освобождаются от прививок до окончания курса лечения. После лечения гистаглобулином нужно соблюдать такой же интервал, как и после введения гамма-глобулина.

Желательно детям группы риска вводить отдельно вакцины: полиомиелитную – от АДС-М, коревую – от паротитной. При наличии пыльцевой аллергии прививки целесообразно осуществлять в осенне-зимний период. Часто болеющих ОРВИ желательно прививать в теплое время года. Диспротеинемия, как и наличие С-реактивного белка, служит противопоказанием для прививки.

При угрозе возникновения аллергических реакций, за 1-2 дня до вакцинации и в течение 10-14 дней после нее рекомендуется назначать антигистаминные лекарственные средства. Если в анамнезе имелись аллергические реакции, то в день вакцинации коревой и АДС-М-вакциной можно ввести парентерально антигистаминные лекарственные средства за 30-40 мин до инъекции.

Дети, страдающие пищевой аллергией, не должны получать в период вакцинации (2 недели до и 2 недели после) облигатные аллергены (яйца, шоколад, цитрусовые, рыба и др.).

При иммунодефицитах опасно введение живых ослабленных вакцин (БЦЖ, полиомиелитная), которые могут вызывать инфекции. При противопоказаниях вакцинации применяют пассивную иммунопрофилактику.

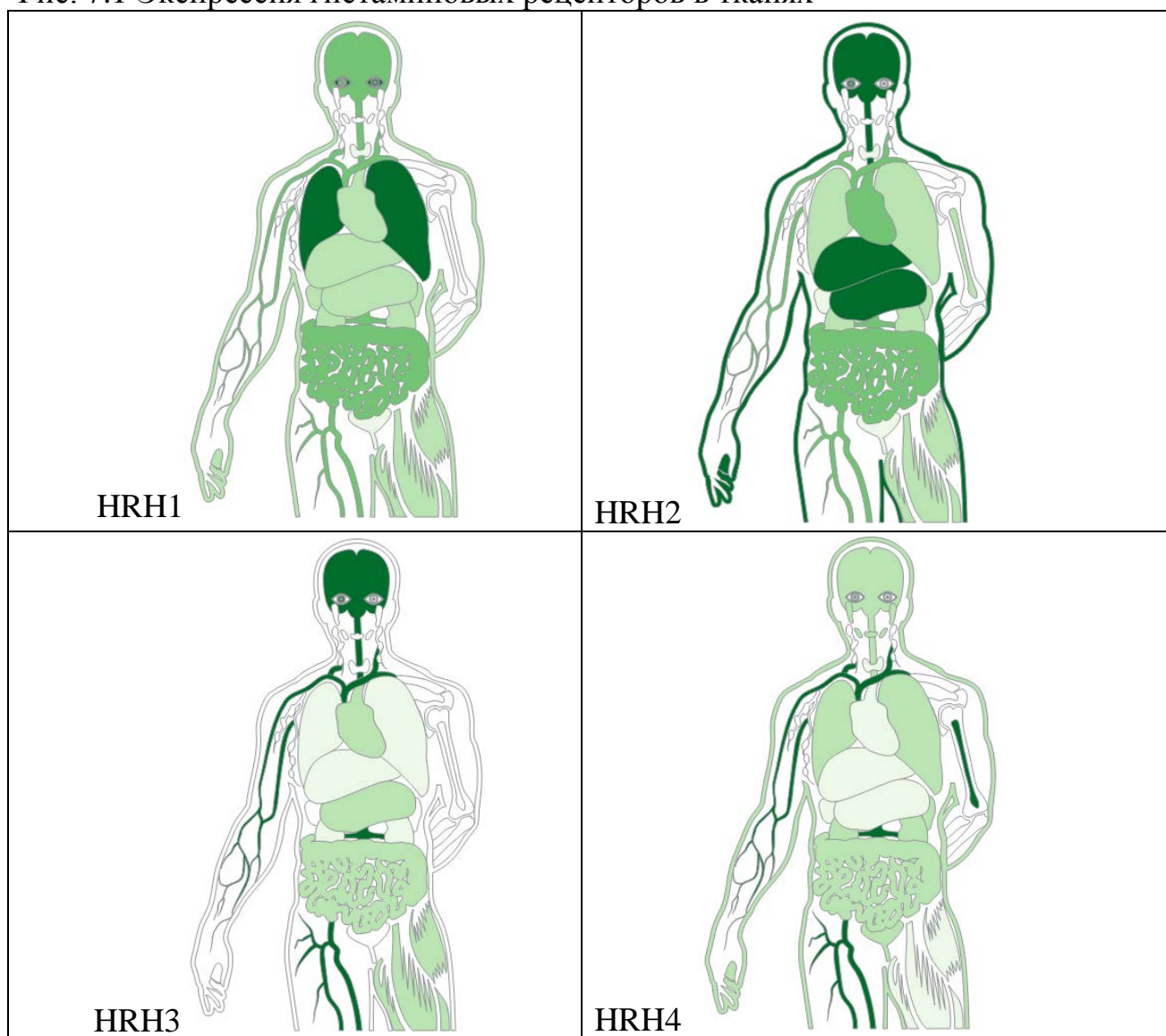
Лечение. Лечение поствакцинальных аллергических осложнений проводится симптоматически: назначают антигистаминные лекарственные средства, в тяжелых случаях – ГКС.

7. Противоаллергические средства: применение антимадиаторных средств в острый период

Антигистаминные лекарственные средства

У человека идентифицированы 4 типа гистаминовых рецепторов (H1-H4). В связи с преимущественным блокирующим действием конкретных рецепторов выделяют блокаторы H₁ -, H₂ -, H₃-гистаминовых рецепторов. Селективные блокаторы H₄-гистаминовых рецепторов пока не поступили на фармацевтический рынок.

Рис. 7.1 Экспрессия гистаминовых рецепторов в тканях



Примечание: 0 1 2 3 4 5 - уровень экспрессии рецепторов.

Фармакологические эффекты H1-антигистаминных лекарственных средств состояются из следующих свойств:

- 1) антигистаминного действия, заключающегося в блокаде эффектов гистамина (уменьшение проницаемости капилляров, гипотензии, отека, спазма гладкой мускулатуры);
- 2) центрального холинолитического действия (седативное и снотворное);
- 3) антихолинергического эффекта (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секретов);
- 4) местноанестезирующего и непосредственно спазмолитического действия;
- 5) усиления эффекта катехоламинов и депрессантов ЦНС (анестетиков, анальгетиков);
- 6) торможение высвобождения гистамина из тучных клеток.

H₁-блокаторы применяются при аллергическом конъюнктивите, аллергическом рините, аллергических заболеваниях кожи (атопическом дерматите, контактном аллергическом дерматите), крапивнице и отеке Квинке, системных аллергических реакциях, лекарственной аллергии, аллергических реакциях на укусы и укусы насекомых.

Для купирования остро возникшей аллергической реакции с участием медиатора гистамина необходимо введение инъекционных лекарственных средств. После улучшения клинической картины переходят на таблетированные лекарственные средства.

Выделяют **два поколения** антигистаминных лекарственных средств.

Антагонисты H₁ - рецепторов гистамина I поколения

Использование H₁-блокаторов I поколения (фенирамин, клемастин, дифенгидрамин, прометазин, гидроксизин, ципрогептадин) в значительной степени ограничено их побочными эффектами:

- седативный и снотворный эффекты, которые могут сочетаться с нарушением концентрации внимания;
- возбуждение, дрожь, сухость во рту, потеря аппетита, тошнота, рвота, задержка мочи, тахикардия, запор (атропиноподобные эффекты);
- усугубление обструкции бронхов из-за повышения вязкости трахеобронхиального секрета;
- кожные аллергические реакции;
- фотосенсибилизация, агранулоцитоз и гемолитическая анемия;
- тахифилаксия (снижения терапевтической эффективности лекарственного средства): первые 7 дней применения дают терапевтический эффект, а на 3-й неделе – фаза побочного действия;
- короткий период полувыведения, что обуславливает необходимость их приема несколько раз в день.

Противопоказаниями к использованию антигистаминных средств I поколения являются: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, низкое артериальное давление, гиперплазия предстательной железы, беременность, период лактации.

Этилендиамины. Chloropyramine (Хлоропирамин, Супрастин, Аллергозан) таблетки по 25 мг, ампулы 2% раствора по 1 мл, крем для наружного применения 10 мг/г. Отличается умеренным седативным и антигистаминным эффектом, местноанестезирующим и слабым холинолитическим действием. Является производным этилендиамина и может давать перекрестные аллергические реакции с эуфиллином. Содержит химическую группировку, сходную с дипразином (пипольфеном). Назначается взрослым во время еды по 0,025 г 2-3 раза в день, детям – в возрастных дозах: 1-12 мес. по ¼ таблетки; 1-6 лет – 1/3 таблетки 2-3 раза в день, могут вводиться внутримышечно или внутривенно по 1-2 мл 2 % раствора.

Этаноламины. Diphenhydramine (Дифенгидрамин, Димедрол) – таблетки по 5, 10, 20, 30, 50 мг, ампулы 1% раствора по 1 мл. Обладает сильным антигистаминным и седативным эффектом, оказывает местноанестезирующее, слабое холинолитическое, легкое спазмолитическое действие. Формы и способы применения разнообразны: порошки, таблетки по 0,03-0,05 г 1-3 раза в день, растворы для внутримышечного и внутривенного (по 0,02-0,05 г) капельного введения (в 75 - 100 мл физиологического раствора). Детям в возрастных дозах.

Clemastine (Клемастин, Тавегил) – таблетки по 1 мг, ампулы 0,1 % раствора по 2 мл. Более активен и действует дольше (8-12 ч), чем димедрол. Седативный эффект умеренный. Тормозящее действие его на местную аллергическую реакцию используется при иммунотерапии (добавляют 1-2 мл в шприц к вводимому аллергену). Назначают по 1-2 таблетки (1 мг) 2 раза в день (утром и вечером), ампулы по 2 мл 0,1 % раствора внутримышечно. Детям 3-6 лет по ½ таблетки 2 раза в день.

Производные фенотиазина

Promethazine (Прометазин, Пипольфен, Дипразин) – таблетки по 50 и 25 мг после еды 2-3 раза в день; ампулы 2,5% 1-2 мл, внутривенно, внутримышечно. Крем 2%. Сироп – 2 мг/мл. Ректальные суппозитории – 25 и 12,5 мг. Прометазин является антагонистом H1 рецепторов с антихолинергическим, седативным и противорвотным действием и некоторым местно-анестезирующим действием. Прометазин используется как противорвотное средство или для предотвращения укачивания.

Производные пиперазина. Cinnarizine (Циннаризин, Стугерон, Циннотропил) – таблетки по 25 мг применяют внутрь во время еды 2-3 раза в день, при переносимости и недостаточном эффекте дозу удваивают. Курс лечения – недели, месяцы. Для лечения головокружения / болезни Меньера, тошноты и рвоты, укачивания, при вестибулярных симптомах другого происхождения. Циннаризин связывается с дофаминовыми D2-рецепторами, гистаминовыми H1-рецепторами и мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами, является антигистаминным лекарственным средством и блокатором кальциевых каналов, также блокирует мускариновые рецепторы ацетилхолина, в связи с чем и используется в качестве противорвотного средства. Циннаризин благодаря своей способности блокировать кальциевые каналы L-типа и T-типа снижает поступление кальция в клетку и сокращение клеток гладких мышц сосудов, также по-

давляет стимуляцию вестибулярной системы. Обладает слабым антигистаминным эффектом, более выражено холинолитическое действие. Применяется чаще у пожилых больных с проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, особенно атеросклероза, улучшает мозговое, коронарное и периферическое кровообращение.

Hydroxyzine (Гидроксизин) – капсулы по 10 мг, 25 мг, 50 мг, сироп: 2 мг/мл. Взрослым 25-50 мг 2 раза в день, детям 2 мг/кг/сут. Эффективен при лечении хронической крапивницы, дерматита и зуда, вызванного гистамином. В отличие от основного метаболита цетиризина, он вызывает сонливость. Он также эффективен в качестве противорвотного средства, для снятия тревоги и напряжения, а также в качестве успокаивающего средства.

Хинуклидины. Quifenadine (Хифенадин, Фенкарол) – таблетки по 10, 25, 50 мг 3-4 раза в день после еды в течение 10-12 дней. Отличается по механизму действия от димедрола. Обладает высокой антигистаминной, антисеротониновой, ганглиоблокирующей активностью, но при этом не оказывает угнетающего действия на ЦНС. Детям до 3-х лет по 0,005 г, 3-7 лет по 0,01 г, 8-12 лет по 0,015 г 2-3 раза в день.

Sequifenadine (Сехифенадин, Бикарфен) – близок к фенкаролу по строению и свойствам, но оказывает более сильное антисеротониновое и противозудное действие. Назначают после еды по 0,05-0,1 г 2-4 раза в день.

Пиперидины. Cyproheptadine (Ципрогептадин, Перитол) – таблетки по 4 мг, сироп в 1 флаконе 100 мл (действующего вещества 40 мг). Наряду с противогистаминным обладает выраженным антисеротониновым и седативным эффектом, умеренной антихолинергической активностью. Возбуждает аппетит и не показан тучным людям, задерживает воду. Противопоказан при глаукоме, не рекомендуется при тромбоцитопении. Детям 6 мес. – 2-х лет по 0,4 мг/кг; 3-6 лет по 6 мг в день (1/2 таблетки 3 раза в день); 6-14 лет и взрослым по 1 таб. 3 раза в день.

Mebhydrolin (Мебгидролин, Диазолин) – таблетки по 50 и 100 мг 1-3 раза в день после еды; драже 50, 100 мг 1-3 раза в день; капсулы 50-100 мг 1-3 раза в день. Не обладает седативным и снотворным эффектом. Однако его действие нарастает медленно, держится 5-7 дней. Детям по 0,02-0,05 мг в зависимости от возраста.

Правила применения антигистаминных лекарственных средств

I поколения:

- при заболеваниях кожи необходимо исключить местное применение лекарственного средства в связи с возможностью гистаминолиберации;
- не назначать при фотодерматозах и гипотензии лекарственные средства фенотиазиновой группы;
- лекарственные средства, обладающие сильными седативными свойствами (пипольфен и др.), не рекомендуются больным с астенодепрессивными состояниями;

- нецелесообразно длительно применять антигистаминные средства при бронхиальной астме из-за их антихолинергических свойств;
- при длительном применении необходима замена одного лекарственного средства другим через 10-14 дней, чтобы избежать осложнений;
- нельзя назначать лекарственные средства, обладающие седативными и снотворными свойствами, водителям транспорта.

Антагонисты H₁-рецепторов гистамина II поколения

Лекарственные средства II поколения лишены многих недостатков лекарственных средств I поколения: не обладают снотворным эффектом или оно встречается крайне редко, не вызывают тахифилаксии и могут применяться длительно, обычно в виде пероральных форм, один раз в сутки.

Азатидиновые производные. Loratadine (Лоратадин, Кларитин, Кларитидин и др.) – таблетки 10 мг, сироп 5мг/мл, длительно действующее антигистаминное лекарственное средство, специфический блокатор H₁-гистаминных рецепторов. Быстро, в течение первых 30 минут оказывает противоаллергический эффект и действует в течение 24 часов. Метаболизм лекарственного средства происходит через оксигеназную активность изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и альтернативный путь – через изофермент CYP2D6. Не оказывает влияния на центральную нервную систему и не оказывает седативного действия. Ингибирует выделение гистамина базофилами, обладает противовоспалительным действием, подавляет образование лейкотриенов. Эффективен при острой и хронической крапивнице, отеке Квинке, пищевой аллергии. Применяют взрослым и детям с весом 30 кг и более: 1 таблетка (10 мг) или 2 чайные ложки (10 мл) сиропа 1 раз в день; детям весом менее 30 кг в 2 раза меньше.

Пиперазиновые производные. Cetirizine (Цетиризин, Цетиризин-ФТ, Цетрин, Зиртек, Цетиризин Гексал) – таблетки 10 мг, сироп 1мг/мл, капли 10 мг/мл. Противоаллергическое лекарственное средство с минимальным седативным действием, тормозит гистаминопосредованную раннюю фазу аллергической реакции, уменьшает миграцию клеток воспаления, угнетает выделение медиаторов, участвующих в поздней фазе аллергической реакции. Период его полужизни в плазме – 11 часов. Назначают взрослым и детям 12 лет и старше – 10 мг в день (1 таблетка или 24 капли жидкой формы). Дети от 6 месяцев до 2-х лет принимают по 2,5 мг в день, от 2-х до 12 лет – по 5 мг в день (1/2 таблетки или 10 капель). Больным, страдающим почечной недостаточностью, дозу лекарственного средства следует уменьшить в 2 раза. Его не следует назначать беременным, а также кормящим женщинам, так как он проникает в грудное молоко.

Трипролидиновые. Acrivastine (Акривастин, Семпрекс) – капсулы по 8 мг, эффективен при аллергических заболеваниях кожи, крапивнице, рините. Обладает седативным и антихолинергическим эффектами. Применяют с 12 лет по 8 мг 3 раза в сутки.

Dimetindene. Диметиндена малеат (Фенистил НБЮ, Фенистил) – капли 1 мг/мл, гель 1мг/1 г, блокирует H₁-рецепторы и действие серотонина и

брадикинина. Обладает противозудным эффектом. Применяют при дерматитах, крапивнице, рините и других АЗ. Детям до года 3 – 10 капель внутрь; 1-3 лет 10-15 капель; старше 3 лет – 20 капель; взрослым и детям старше 12 лет – 20-40 капель 3 раза в день. **Фенистил-гель**, местно, биодоступность около 10%, максимальный эффект через 1-4 часа.

Оксипинепридины. Ebastine (Эбастин, Кестин) – таблетки по 10 мг. Взрослым и детям старше 12 лет назначают от 10 до 20 мг 1 раз в день. Противопоказан пациентам с удлинением интервала QT, гипокалиемией, а также при сочетании с лекарственными средствами, ингибирующими систему цитохрома (противогрибковые средства и макролидные антибиотики).

Fexofenadine (Фексофенадин, Фексомакс, Телфаст) – таблетки 120 мг, 180 мг, не вызывает седативный эффект, обладает некоторым противовоспалительным действием. Симптоматическое лечение сезонного аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы. По 1 таблетке 120 или 180 мг 1 раз в сутки.

Desloratadine (Дезлоратадин, Эриус, Лордес) – таблетки 5 мг, сироп 0,5 мг/мл, является первичным активным метаболитом лоратадина, селективно блокирует H₁-гистаминовые рецепторы. Назначается взрослым и детям с 12 лет по одной таблетке 5 мг 1 раз в день. Как правило, не вызывает нежелательных побочных реакций.

Levocetirizine (Левоцетиризин, Супрастинекс) – таблетки 5 мг, активный метаболит цетиризина, высокоселективный и сильнодействующий блокатор H₁-рецепторов, назначают по 5 мг 1 раз в сутки, можно до 18 месяцев.

Rupatadine (Рупатадин, Рупафин, Зиларгин) - таблетки 10 мг, применяют при аллергических ринитах и крапивницах у взрослых и детей старше 12 лет по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки.

Bilastine (Биластин, Никсар) – таблетки 20 мг, селективный блокатор гистаминовых H₁-рецепторов, уменьшает проницаемость капилляров, тормозит экссудацию и формирование отеков, зуда. Блокирует холинорецепторы в центральной нервной системе и периферических тканях, проявляет местноанестезирующую активность, оказывает умеренное седативное действие. Применяется при аллергическом рините, контактом дерматите, кожном зуде, крапивнице, укусах насекомых. Используется в качестве вспомогательного средства при экземе, анафилактическом шоке, ангионевротическом отеке. Внутрь, по 20 мг 1 раз в сутки.

Olopatadine (Олопатадин, Опатанол, Визаллергол) – капли 1 мг/мл, селективный блокатор гистаминовых H₁-рецепторов, ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток. Используют для лечения аллергического конъюнктивита, ингибирует немедленную реакцию гиперчувствительности типа 1 *in vivo* и *in vitro*, включая ингибирование индуцированного гистамином воздействия на эпителиальные клетки конъюнктивы человека. Применяется местно с 3 летнего возраста по 1 капле в конъюнктивальный мешок, 2 раза в день, интервал между введениями – 8 часов. Если используется у пациентов с контактными линзами, то линзы необходимо снять и вернуть на место не ранее, чем через 15 минут после применения глазных капель, так как в состав капель

входит вспомогательное вещество – бензалкония хлорид, обесцвечивающий мягкие контактные линзы.

Azelastine (Азеластин, Аллергодил) – спрей назальный 1мг/мл, капли глазные 0,5 мг/мл, производное фталазинона, является сильным противоаллергическим средством длительного действия, избирательно блокирует H₁-рецепторы, периодом полувыведения ($t_{1/2}$ 20 часов). In vivo на морских свинках азеластин подавляет в дозах эквивалентных терапевтическим для человека лейкотриены и ПАФ-индуцированный бронхоспазм. При нанесении на слизистую глаза проявляются дополнительные противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффекты азеластина: азеластин тормозит высвобождение медиаторов ранней и поздней фазы аллергических реакций, например, лейкотриена, гистамина, фактора активации тромбоцитов; снижает количество ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) и эозинофильных клеток. Применяется для симптоматического лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита, конъюнктивита по одной дозе в каждый носовой ход два раза в день, по 1 капле в глаза 4 раза в день.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Рекомендуются при БА с полипозом слизистой оболочки носа, аспиринотриаде и астме у детей с 2х-летнего возраста. Лейкотриены – медленно действующие субстанции анафилаксии (SRSA). Клинически определить потребность в лейкотриеновых лекарственных средствах у пациентов с аллергией не сложно. Если после контакта с аллергеном и покидания места его повышенного содержания симптомы аллергии не уменьшаются в течение 30 минут, то показаны лейкотриены.

В последние годы были синтезированы 4 класса антилейкотриеновых лекарственных средств:

1. Прямые ингибиторы 5-липооксигеназы (Зилеутон).
2. Ингибиторы активирующего протеина, предупреждающие связывание этого мембраносвязанного белка с арахидоновой кислотой.
3. Антагонисты рецепторов сульфидопептидных лейкотриенов (C₄, D₄, E₄) (Зафирлукаст, Монтелукаст, Пранлукаст).
4. Антагонисты рецепторов лейкотриенов.

В Республике Беларусь зарегистрированы монтелукаст и зафирлукаст.

Montelukast (Монтелукаст, Сингуляр) – таблетки по 4, 5 и 10 мг, ингибирует действие LTD₄ на рецептор CysLT₁, предотвращая отек дыхательных путей, сокращение гладких мышц и усиленную секрецию густой вязкой слизи. Суточная доза для взрослых 10 мг в один прием на ночь, назначают с 2-х летнего возраста.

Zafirlukast (Зафирлукаст, Аколлат) – таблетки по 20 мг, селективный и конкурентный антагонист рецепторов лейкотриенов D₄ и E₄ (LTD₄ и LTE₄). Суточная доза 20 мг 2 раза в день.

Мембраностабилизирующие лекарственные средства

***Ketotiphenum* (Кетотифен, Астафен, Задитен, Кетасма, Кетоф)** – капсулы и таблетки по 1 мг, сироп 1мг/5 мл, препятствует дегрануляции тучных клеток, ингибирует действие медиаторов аллергического воспаления, обладает выраженной антигистаминной, а также и антисеротониновой активностью. В больших дозах оказывает центральное седативное действие. Обладает протективными свойствами при бронхоспазме. Кетотифен действует профилактически, предупреждая и ослабляя симптомы различных аллергических заболеваний.

Наиболее общепринятая доза – 1 мг 2 раза в день (утром и вечером во время еды). Детям до 3 лет по 1/3-1/2 таб. 2 раза в день за 30 минут до еды. Курс лечения – 3-6 месяцев, иногда до года без перерыва. Лучший эффект наблюдается в случае применения не в период обострения, а в период начинающейся ремиссии. Улучшение может наступить на 3-10-й день, стабилизация состояния – через несколько недель (до 3 мес.). Если эффект недостаточный, дозу можно увеличить на 0,5-1 мг, принимая 2 раза в день. Хорошо переносится, пригоден для длительного лечения (год и более). Возможны: слабый седативный эффект, сухость во рту, легкое головокружение, увеличение массы тела. Не рекомендуется сочетать с антидиабетическими, сульфаниламидными лекарственными средствами (обратимая тромбоцитопения).

Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны: *динатриевая соль кромоглицевой кислоты (кромоллин)* и *недокромил натрия* стабилизируют мембраны тучных клеток, тромбоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и уменьшают поток ионов кальция в клетку, предотвращают приступы удушья при БА.

***Sodium cromoglicate* (Кромогликат натрия, Интал, Кромоген, Кропоз, Хай-Кром, Лекролин, Оптикрон, Антиринол, Кромором, Айкрол, Налкром, Вивидрин, Кромоглин, Ломузол)**, капсулы 100 мг, глазные капли 20 мг/мл, 40 мг/мл, назальный спрей 20 мг/мл, дозированный аэрозоль 5 мг/доза, порошок для ингаляций в капсулах 20 мг, вдыхание с помощью спиналера. Используется введение кромогликата натрия электрофорезом или в виде электроаэрозоля (аэрозоль – 20 мг на 2 мл воды, 8-10 мин, до 15 процедур), ингаляции раствора с помощью небулайзера. Применяется для лечения бронхиальной астмы, аллергического ринита, конъюнктивита, пищевой аллергии (при доказанном наличии антигена, отдельно или в сочетании с диетой, ограничивающей поступление аллергена), в качестве вспомогательного средства: неспецифический язвенный колит, проктит, колопроктит; мастоцитоз. Лекарственные средства кромогликата натрия для местного эндоназального применения по 1 аэрозольной дозе (2,6 мг действующего вещества) в каждый носовой ход 4-6 раз в сутки взрослым и детям старше 2 лет. Курс лечения от 1 до 3 месяцев. В острый период при сильной ринорее можно использовать порошок по 10 мг в ноздрю 4 раза в день или 8% раствор интала.

***Sodium nedocromili* (Недокромил натрия, Тайлед)** – дозированный ингалятор 2 мг в дозе, блокирует высвобождение из различных клеток (эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы, макрофаги, моноциты и тромбоциты) медиа-

торов воспаления, в т.ч. гистамина, цитокинов, лейкотриена С₄, ПГД₂, хемотаксических факторов, ферментов (бета-глюкуронидаза и др.). После ингаляции оседает на стенках бронхиального дерева и тормозит развитие ранней и поздней стадии астматической реакции, вызванной вдыханием аллергена. Уменьшает повышенную проницаемость сосудов, оказывает местное противовоспалительное действие на слизистую оболочку бронхов. Влияет на окончания афферентных нервов в легких, подавляет аксон-рефлекс и способствует высвобождению сенсорных нейропептидов (субстанция Р, нейротоксин А и др.). Непрерывное длительное применение уменьшает гиперреактивность дыхательных путей на неспецифические бронхоконстрикторы, улучшает показатели внешнего дыхания, уменьшает интенсивность и частоту возникновения приступов удушья, и выраженность кашля. Эффективен при легких и среднетяжелых формах астмы. Улучшает ночную симптоматику и уменьшает потребность в дневном назначении бронходилатирующих препаратов. При введении за 30 мин до воздействия химического раздражителя, аллергена или физической нагрузки предупреждает развитие острой астматической реакции и подавляет ее позднюю фазу, наблюдающуюся через 6–12 ч после провокации. Терапевтический эффект развивается к концу первой недели, максимальное улучшение клинического состояния и функции легких наблюдается обычно в течение 2–4 нед после начала лечения.

Для лучшего прохождения кромогликата натрия через бронхи в случае бронхоспазма созданы комбинированные лекарственные средства: дитек (интал+беротек) и интал-плюс (интал+сальбутамол).

Глюкокортикостероиды при аллергических заболеваниях

Глюкокортикостероиды (ГКС) обладают значительной противовоспалительной и иммунодепрессивной активностью, что является основой их высокой терапевтической активности при аллергических заболеваниях.

Механизм действия ГКС заключается в стимуляции образования регуляторных белков, в частности – липокартина, который подавляет фосфолипазу А₂ и ингибирует синтез простагландинов и лейкотриенов.

Тем не менее, существует категория стероидрезистентных больных, у которых предположительно имеется мутация рецептора, что проявляется в нарушении их связывания и гормонального действия. Высказывается предположение о преобладании альтернативных и малоактивных форм глюкокортикоидных рецепторов типа β [Hamid Q., 1999]. Для лечения таких больных некоторые авторы используют гамма-интерферон в дозе 50 мкг/м² курсом 2-3 месяца [Gratz S., 2000].

Пути введения ГКС – внутривенный, внутримышечный, пероральный, а также местное введение – в виде мазей, аэрозолей, спреев, что существенно снижает общее резорбтивное действие и побочные эффекты.

Глюкокортикостероиды системного действия (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон)

динатрия фосфат, бетаметазона дипропионат). Системные ГКС применяют при острых токсико-аллергических реакциях, отеке Квинке, тяжелой и среднетяжелой крапивнице, тяжелом течении и обострении бронхиальной астмы, полипозном риносинусите, в том числе в составе аспириновой триады, анафилаксии в качестве терапии третьей линии, обострении атопического дерматита и распространенном аллергическом контактном дерматите, сывороточной болезни и иммунокомплексных реакциях, при тяжелых формах поллиноза, аллергического ринита, пищевой аллергии. При внутривенном введении возможны острые побочные эффекты: покраснение лица и щек, анафилаксия, аритмия вплоть до внезапной смерти, судороги.

Длительное или частое лечение парентеральными и пероральными ГКС сопровождается рядом осложнений. Прежде всего, системные ГКС изменяют обмен веществ. Основными нежелательными метаболическими эффектами являются – стимуляция глюконеогенеза, повышение синтеза и отложения гликогена в печени и мышцах, торможение усвоения глюкозы клетками, контринсулярное действие, что выражается в гипергликемии (уже через 4 ч), глюкозурии и развития стероидиндуцированного диабета.

ГКС тормозят синтез белка в мышцах и увеличивают его распад (катаболический эффект), что проявляется отрицательным азотистым балансом и как следствие приводит к похуданию, мышечной слабости, атрофии кожи и мышц, отставанию в росте детей.

Длительный прием ГКС приводит к синдрому Иценко – Кушинга с характерным перераспределением жировых отложений (на верхнем плечевом поясе, на лице и животе), вследствие изменения липидного обмена: повышении синтеза жирных кислот, задержке мобилизации жира из депо, снижении окисления его в печени. Характерно появление угревой сыпи.

ГКС обладают минералокортикоидной активностью – увеличивается реабсорбция натрия и хлоридов, задерживается вода, вследствие чего снижается диурез, увеличивается масса циркулирующей крови, повышается артериальное давление, появляются отеки. Побочные эффекты усугубляются при длительной терапии и могут приводить к формированию застойной сердечной недостаточности. Одновременно уменьшается обратное всасывание кальция и калия в почечных канальцах, увеличивается выделения кальция из костей, что приводит к отрицательному балансу кальция и остеопорозам. Угнетается гипоталамо-гипофизарная система с уменьшением продукции адренокортикотропного гормона и кортизола – возникает опасное осложнение - надпочечниковая недостаточность.

После прекращения кратковременного (до 5 дней) использования ГКС в высоких дозах восстановление надпочечниковой функции происходит в течение 1 нед. После прекращения длительного использования ГКС в высоких дозах восстановление надпочечниковой функции может потребовать до 1 года.

Резкое прекращение ГКС терапии приводит к синдрому отмены: боли, головокружения, частые и продолжительные приступы мигрени, слабость, тошнота, рвота.

Противопоказания. Для всех форм – гиперчувствительность. Для кратковременного лечения высокими дозами ГКС по жизненным показаниям противопоказания отсутствуют. Относительными противопоказаниями для назначения системных ГКС являются микоз, герпетические заболевания, туберкулез и другие хронические инфекции, ожирение (III–IV степени), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ХПН, системный остеопороз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, глаукома, болезнь Иценко-Кушинга, острый психоз.

Важен индивидуальный подбор дозы ГКС с учетом выраженности клинических симптомов. Средняя разовая доза рассчитывается по преднизолону и составляет 1 мг/кг веса больного. Следует учитывать период полувыведения ГКС – для преднизолона он составляет 4-6 часов, для дексаметазона 6-8 часов, таким образом, кратность введения в острый период тяжелой аллергической реакции должна составлять 3-4 раза в сутки. Далее при улучшении состояния (как правило, на 2-3 день) рекомендуется снизить кратность введения до 2 раз в сутки, затем отменить вечернюю дозу (через 4-5 дней) и постепенно снижать утреннюю дозу ГКС. Весь курс назначения системных ГКС при острых аллергических заболеваниях составляет 7-14 дней, что является достаточно эффективным для купирования острой ситуации и предупреждает развитие их нежелательного действия. Структура преднизолона и метилпреднизолона более физиологична, они обладают минимальным минералокортикоидным эффектом, но и более коротким периодом полувыведения, чем фторированные ГКС (дексаметазон, триамцинолон и др.).

Глюкокортикостероиды местного действия (топические) практически не дают системных побочных эффектов и обладают местным противовоспалительным действием, уменьшают экссудацию, снижают проницаемость капилляров, стабилизируют мембраны лизосом, уменьшают секрецию медиаторов аллергии. В настоящее время эти лекарственные средства используются для лечения аллергического ринита (спреи) и конъюнктивита (капли), синусита, бронхиальной астмы (ингаляционные формы), атопического дерматита, аллергического контактного дерматита (мази, кремы, лосьоны) и других заболеваний.

Ингаляционные ГКС (иГКС) повышают количество бета-2-адренорецепторов на клетках гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают отек, секрецию слизи в бронхах и снижают хемотаксис лейкоцитов. Снижая пролиферацию фибробластов и уменьшая синтез коллагена, они замедляют развитие пневмосклероза. ИГКС в отличие от системных обладают высокой селективностью с минимальной минералокортикоидной активностью. Могут вызывать развитие кандидоза ротовой полости, дыхательных путей, глотки и пищевода, осиплость голоса.

Особенности применения иГКС:

- Начинать прием с высоких терапевтических доз, постепенно (3-6-12 месяцев) снижая до минимальных, но эффективных.
- Полоскать рот и горло после каждой ингаляции с целью профилактики развития кандидоза.

- Использовать для ингаляций спейсер – устройство, которое уменьшает распространенность кандидоза, дисфонии и увеличивает доставку лекарственного средства в нижние дыхательные пути.
- При необходимости совместного использования с бронходилататором ингалировать его за несколько минут до иГКС.
- Заменять системные кортикостероиды на ингаляционные только при стабильном состоянии больного; в течение 7-10 дней – совместная терапия ингаляционными и системными ГКС, затем – постепенное снижение дозы системных ГКС (интервал 1-2 недели).
- ИГКС в дозе 250-400 мкг/сут по беклометазону эффективны в отношении улучшения легочных функций, качества жизни, уменьшения симптомов, ночных пробуждений и потребности в β_2 -агонистах.
- Дополнение салметерола к низким и средним дозам иГКС приводит к улучшению показателей функции легких, увеличению числа дней и ночей без симптомов при отсутствии увеличения числа обострений.
- Все иГКС имеют дозозависимые системные эффекты, но менее выраженные, чем при лечении системными кортикостероидами. Будесонид и беклометазон считаются эквивалентно эффективными.
- Лечение иГКС в обычных дозах в течение 2-3 лет не приводит к значительному изменению минеральной плотности кости.

Hydrocortisone (Гидрокортизон, Кортэф) – таблетки по 5, 10, 20 мг, глюкокортикоид системного и местного (слабая активность, группа I) применения – гормон, секретируемый корой надпочечников, – глюкокортикоид. В медицинской практике для системного и местного применения используют естественный гидрокортизон или его эфиры (гидрокортизона ацетат и гидрокортизона натрия гемисукцинат) – **Hydrocortisoni hemisuccinas (Гидрокортизона гемисукцинат, Сополькорт Н, Солу-кортеф)** – ампулы, содержащие по 0,025 и 0,1 г препарата, **Hydrocortisoni acetatis (Гидрокортизон ацетат, Кортейд)** – сусп. д/ин. 2,5 % амп. 2 мл (0,05 г), **Акортин** – крем 1%, **Гидрокортизон-ПОС®** – Мазь глазная, 0,5%, 1%, 2,5%, **ГидрокортизонРихтер** – суспензия для внутрисуставного и околосуставного введения 5 мл – умеренная активность, группа II; **Hydrocortisoni butiratis (Гидрокортизон бутират, Латикорт)** – мазь, крем и липокрем 0,1% (1мг/г); **Локоид** – лосьон 0,1% (1 мг/мл), **Локоид креоло** – эмульсия для наружного применения 1% (1 мг/мл); **Hydrocortisoni aceponatis (Гидрокортизона ацепонат)** – высокая активность, группа III.

Длительность действия от 1 до 5 дней (внутрь) до 4 нед (в/м, ацетат).

Оказывает противовоспалительный, иммунодепрессивный, минералокортикоидный эффект. Стимулирует синтез легочного сурфактанта пневмоцитами 2-го типа, вследствие чего может применяться для профилактики респираторного дистресс-синдрома.

Возможно угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с развитием недостаточности надпочечников в течение 5–7 дней при ежедневном введении дозы, эквивалентной 20–30 мг преднизолона, или в течение 30 дней при меньших дозах.

В аллергологии применяется для купирования острых аллергических реакций, астматического статуса, тяжелого обострения бронхиальной астмы (до 400 мг/сут), бронхообструктивного синдрома (100 мг в/в), анафилаксии.

При неотложной терапии острых состояний – в/в: начальная доза – 100 мг (вводится за 30 с); 500 мг (вводится за 10 мин), повторно через каждые 2–6 ч в зависимости от состояния больного. Большие дозы – до стабилизации состояния больного, не более 48–72 ч (при необходимости более длительной ГКС терапии заменить на лекарственное средство с меньшей минералокортикостероидной активностью). Депо-формы: внутри- и периартикулярно. В/м (глубоко в ягодичную мышцу) – 125–250 мг/сут. Эффект – через 6–25 ч после введения и продолжается несколько дней или недель. Внутрь, начальная доза 20–240 мг/сут, поддерживающая доза – индивидуально при постепенном снижении начальной до минимальной эффективной.

Поражения с вовлечением кожного покрова – экзема; дерматит (аллергический, контактный), нейродермит, эритродермия, укусы насекомых: пораженную поверхность кожи смазывать тонким слоем мази не чаще 3–4 раз в день, курс – 1–3 нед. Доза лекарственного средства, используемая в течение недели, не должна превышать 30–60 г.

Prednisolonum (Преднизолон, Преднизол, Медопред, Декортин) – кортикостероид для системного и местного применения – слабая активность, группа I, таблетки по 5, 20, 50 мг, капли глазные 0.5%, мазь для наружного применения 0.5%, раствор для инъекций 30 мг/мл / 1 мл, ***Prednisoloni hemisuccinas*** (Преднизолона гемисукцинат, Солю-Декортин Н250) – порошок 25, 50 или 250 мг, в комплекте с растворителем в ампулах по 10 мл.

Оказывает противовоспалительный, иммунодепрессивный и остальные эффекты, характерные для ГКС.

Применение парентерально: острые аллергические реакции средней степени тяжести и тяжелые, анафилактический шок, астматический статус, острая надпочечниковая недостаточность. В/в, при шоке – 60–90 мг (до 150–300 мг). Повторное введение – 30–60 мг в/в или в/м. Частота введения до 4–6 раз в сутки (период полувыведения 4–6 часов). После купирования острых явлений и необходимости продолжения системной терапии ГКС возможен переход на таблетки преднизолона. В педиатрии – все виды анафилаксии, аллергии, ларинготрахеобронхит, ларингит, бронхиальная астма (тяжелая форма), шок, нефротический синдром. Детям 2–12 мес – 2–3 мг/кг, 1–14 лет – 1–2 мг/кг в/м; в/в медленно (в течение 3 мин). Повторение – через 20–30 мин.

Внутрь: редко при неэффективности топической ГКС терапии бронхиальной астмы (пятая ступень) – базисная терапия 7,5–10 мг/сут (эквивалентен средним–высоким дозам ингаляционных кортикостероидов) с постепенной отменой, сывороточная болезнь, тяжелая аутоиммунная и идиопатическая крапивница, аутоиммунные болезни – СКВ, пузырчатка, системные васкулиты, полимиозит/дерматомиозит. Начальная доза – 60–90 мг/сут (в зависимости от активности процесса), заместительная терапия – 20–30 мг/сут, поддерживающая доза – 5–10 мг/сут. Лечение прекращать, постепенно снижая дозу. Дозы

для детей: начальная доза – 1–2 мг/кг/сут в 4–6 приемов, поддерживающая – 0,3–0,6 мг/кг/сут. Необходимо учитывать циркадный ритм секреции ГКС: утром – большую (или всю) часть дозы.

Местно при аллергическом контактном дерматите, атопическом дерматите: наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 0,5% мазь 1–3 раза в сутки.

Dexamethasonum (Дексаметазон, Дексаметазон натрия дифосфат, Дексазон, Дексамед, Фортекортин, Декадрон, Дексаметазонлонг) – кортикостероид для системного и местного (умеренная активность, группа II) – раствор для внутривенного и внутримышечного введения 4 мг/мл 1 мл; таблетки 0,5 мг, 4 мг. **Офтан Дексаметазон, Максидекс** – глазные капли 1мг/мл. ***Dexamethasonum sodium metasufobensoati*** (Дексаметазон метасульфобензоат натрия) – глазные капли 1мг/мл. Длительность действия от 3 дней (внутрь) до 3 нед (внутрисуставное введение).

Показания к применению в аллергологии, такие же, как и для преднизолона, необходимо учитывать более длительный период полувыведения – 6–8 часов. В неотложной терапии аллергических реакций применяется внутривенно струйно (медленно) или капельно, а также внутримышечно – по 8–20 мг 3–4 раза за первые – вторые сутки, далее снизить вечернюю дозу до 4 мг, далее уменьшить кратность введения до 2 раз в сутки, потом до 1 раза в сутки и постепенно уменьшать утреннюю дозу, затем при необходимости – поддерживающая терапия внутрь. Возможно, комбинировать парентеральное и пероральное введение: 1-й день – 4–8 мг парентерально; 2-й день – внутрь, 4 мг 3 раза в день; 3-й, 4-й день – внутрь, 4 мг 2 раза в день; 5-й, 6-й день – 4 мг/сут, внутрь; 7-й день – отмена лекарственного средства. Детям – в/м, 0,03–0,1 мг/кг каждые 12–24 ч.

Metylprednisolonum (Метилпреднизолон, Метипред, Медрол, Лемод) – таблетки 4, 8, 16, 32 мг, **Солу-Медрол, Лемод** – лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 125, 250, 500, 1000 мг №1 – кортикостероид для системного и местного (слабая активность, группа I) применения. ***Metylprednisoloni acetatis*** (Метилпреднизолон ацетат, Депо-Медрол) – суспензия для инъекций 40 мг/мл 1 мл. ***Metylprednisoloni hemisuccinas*** (Метилпреднизолон гемисукцинат, Урбазон, Ивепред) – порошок 250, 500, 1000 мг, в комплекте с растворителем в ампулах по 5 или 10 мл. ***Metylprednisoloni aceponatis*** (Метилпреднизолон ацепонат, Адвантан, Комфодерм) – местное применение, высокая активность, группа III – мазь для наружного применения 0,1%, эмульсия для наружного применения 0,1%.

Показания к применению и дозы:

- Аутоаллергические заболевания.
- Аллергические реакции тяжелого течения: крапивница, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная экзантема, поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма тяжелого течения (до 80 мг/сут), сывороточная болезнь, анафилактический шок, анафилактоидные

реакции; атопический дерматит, контактный дерматит (с поражением большой поверхности кожи) и другие заболевания.

Внутрь, по утрам, после еды, ежедневно или по альтернирующей схеме (в удвоенной дозе через день) 16–80 мг/сут до 100 мг/сут однократно или в разделенных дозах, поддерживающее лечение – 4–12 мг/сут, максимальная суточная доза – 250 мг. Детям: по показаниям – внутрь 12,5–50 мг/м² в трех отдельных дозах, в/м – 4,16–25 мг/м² каждые 12–24 ч. Взрослым для внутримышечного введения – 4–60 мг/сут, суспензия (депо форма) – 40–120 мг, в течение 1–4 нед. Внутривенно при шоке и при реакции отторжения трансплантата, взрослым и детям – 4–20 мг/кг; дозу можно увеличивать до 30 мг/кг в течение короткого периода. При внутривенных инфузиях высоких доз длительность вливания должна составлять не менее 10 мин. Интервалы между введениями – от 30 мин до 24 ч.

«Пульстерапия» при аутоиммунных заболеваниях: развести в 100–250 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводить в течение 35–45 мин ежедневно – 15–20 мг/кг/сут или 1000 мг/м². Курс – 3 дня.

Метилпреднизолон ацепонат применяют наружно при экземе, атопическом дерматите; контактных дерматитах, солнечных дерматитах. Местно 1 раз в сутки на пораженную поверхность, слегка втирая. Курс лечения для взрослых до 12 нед, а для детей – 4 нед.

Triamcinolonum (Триамцинолон, Полькортолон, Кенакорт, Берликорт, Триамцинолон-ФПО) – таблетки 4 мг, кортикостероид, длительность действия при приеме внутрь – 2,25 дня – синтетический ГКС, фторированное производное преднизолона, обладающим сильным противовоспалительным действием (действие 4 мг триамцинолона аналогично действию 4 мг метилпреднизолона, 5 мг преднизолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,6 мг бетаметазона, 20 мг гидрокортизона). ***Triamcinoloni acetoni*** (Триамцинолон ацетонид, Триамсинолон, Трикортал, Кеналог) – суспензия для инъекций 40 мг/мл, Триакорт, Фторокорт, Фтодерм – мазь для наружного применения 1 мг/г (0,1%), Азмакорт – аэрозоль 100 мкг/доза. Начало действия: в/м – 24–48 ч; назально – до 12 ч (4–7 дней); ингаляционно – 2–8 дней от начала терапии. Длительность действия – несколько недель, в/м – до 6 нед. ***Triamcinoloni diacetati*** (Триамцинолон диацетат, Aristocort Forte) – суспензия для внутримышечного введения 40 мг/мл, начало действия (в/м) – медленно. Длительность: в/м – 4 дня–4 нед, в/а, в/с – 1–8 нед. ***Triamcinolone hexacetonide*** (Триамцинолон гексацетанид, Aristospan) – суспензия для инъекций 20 мг/мл: длительность – 3–4 нед.

Обладает слабым минералокортикоидным действием. Тормозит развитие симптомов воспаления. Тормозит накопление макрофагов, лейкоцитов и других клеток в зоне воспаления. Вызывает уменьшение проницаемости капилляров. Обладает иммунодепрессивным действием; ингибирует клеточные иммунологические реакции. Ингибирует секрецию АКТГ гипофизом, что приводит к уменьшению выработки кортикостероидов и андрогенов корой надпочечников.

Применение. Накожно: 0,1% мазь или крем, по достижении эффекта – 0,025% мазь с постепенной отменой, 2–3 раза в сутки слегка втирать. Крем – при мокнущих и острых воспалительных поражениях кожи. Курс лечения – 5–10 дней, при упорном течении – до 25 дней, не применять более 4 нед. Различные виды дерматитов и другие воспалительные и аллергические заболевания кожи немикробной этиологии (в составе комплексной терапии).

Детям 6-12 лет – 0,416-1,7 мг/кг. Детям с массой тела до 25 кг – 0,1-0,5 мг/кг/сут в 1 или несколько приемов. Максимальная суточная доза – 12-14 мг.

Аллергические заболевания: взрослым и детям старше 12 лет – 40–80 мг, повторно – через 4 нед, возможно увеличение дозы до 100 мг. Детям 6–12 лет начальная доза – 40 мг или 0,03–0,2 мг/кг. После одноразового в/м введения в дозе 60–100 мг в течение 24–48 ч развивается подавление функции коры надпочечников; возвращение к норме – через 30–40 дней.

Аэрозоль интраназальный: сезонный и круглогодичный аллергический ринит (профилактика и лечение).

Betamethasone (Бетаметазон) – таблетки 0,5 мг, **Целестон** - раствор для инъекций 4мг/мл, глюкокортикоид для системного и местного (высокая активность, группа III). Длительность действия от 3 дней (внутри) до 1 нед (в/м, ацетат). **Betamethasoni dipropionate (Бетаметазон дипропионат, Бетаспан Депо)** - суспензия для инъекций 1 мл №1, 1 мл №5, **Флостерон** - суспензия для инъекций 5 мг/мл, 7 мг/мл, **Акридерм, Белодерм, Белодерм экспресс, Бетлибен, Кутерид** - крем для наружного применения 0,064%. **Betamethasoni valerati (Бетаметазона 17-валерат, Целестодерм-В, Бетновейт крем)** - крем 0,1%, мазь 0,1%, крем 0,12г/100г. **Betamethasone sodium phosphate (Бетаметазон натрий фосфат)** - суспензия для инъекций 2 мг /1 мл, **Бетазон** - капли глазные, ушные 1 мг/мл (0,1%), крем 0,1%, **Betamethasoni dipropionate+Betamethasone sodium phosphate (Дипроспан)** – суспензия для внутримышечного введения, содержит 6,43 мг+2,63 мг/мл ампулы по 1 мл, вводится по 1-2 мл терапевтический эффект длится от 1 до 4 недель, при необходимости повторное введение.

Показания к применению и дозирование

Бронхиальная астма – 3,5–4,5 мг (начальная доза) и 0,5–2,5 мг (поддерживающая), астматический статус, ларингеальный отек, аллергический и атопический дерматит, острая анафилактическая реакция, переливание сыворотки и антибиотиков, пирогенные реакции, пыльцевая аллергия – 1,5–2,5 мг.

Детям – суточная доза 0,017–0,25 мг/кг. Бетаметазона динатрия фосфат – в/в струйно (медленно) или капельно, разовая доза – 4–8 мг (1–2 мл) до 20 мг; поддерживающая – 2–4 мг. Разводить в изотоническом растворе натрия хлорида или декстрозы, непосредственно перед применением. Неиспользованные растворы хранить в холодильнике не более 24 ч. Бетаметазона дипропионат – глубоко в/м в начальной дозе 4–8 мг при тяжелых заболеваниях (СКВ, астматический статус). Детям 1–5 лет начальная доза – 2 мг, 6–12 лет – 4 мг.

Кожные болезни – аллергический дерматит: атопический дерматит, контактный дерматит – местно, на пораженные участки кожи 2–6 раз в сутки нано-

силь равномерным слоем и осторожно втирать. По достижении эффекта кратность аппликаций сократить до 1–2 раз в сутки. Крем – на влажные, мокнущие поверхности. У детей и у больных с поражением кожи лица курс лечения не должен превышать 5 дней.

Beclomethasonum (Беклометазон) применяется в виде **Beclometasoni dipropionati** (Беклометазон дипропионат, Насобек, Альдецин, Кленил, Беконазе) – спрей дозированный для интраназального применения 50 мкг/доза, Бекотид, Беклазон, Беклазон Эко, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Беклофорте, Бекломет Изихейлер, Беклоджет - аэрозоль для ингаляций дозированный 50, 100, 250 мкг/доза. Противоастматические ингаляционные средства, назальные лекарственные средства для местного применения.

Обладает выраженной глюкокортикоидной и слабой минералокортикоидной активностью. При эндобронхиальном введении тормозит миграцию и активацию клеток, участвующих в аллергическом воспалительном процессе (альвеолярные макрофаги), уплотняет базальную мембрану эпителия, уменьшает секрецию слизи бокаловидными клетками, уменьшает число тучных клеток в слизистой оболочке бронхов, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, восстанавливает ее чувствительность к адреномиметикам.

После интраназального применения быстро всасывается через слизистую оболочку носа. Часть введенного препарата проглатывается. Абсорбция из ЖКТ низкая. Большая часть попавшей в ЖКТ дозы инактивируется при «первом прохождении» через печень.

Системная абсорбция возможна при любой форме введения (эндобронхиальной, интраназальной, ингаляциях через рот). Степень связывания с белками плазмы крови составляет 87%. Гидролизруется эстеразами в печени, легочной и других тканях с образованием беклометазона 17-монопропионата и свободного беклометазона, обладающих слабой противовоспалительной активностью. Основной путь экскреции (вне зависимости от способа введения) как неизмененного препарата, так и его полярных метаболитов — с фекалиями, 12–15% экскретируется с мочой. Терапевтический эффект развивается через 4–5 дней от начала лечения и достигает максимума в течение нескольких недель.

Механизм и эффекты. Взаимодействие со специфическими цитоплазматическими рецепторами, связывание с ДНК, стимуляция транскрипции РНК и синтеза белков, ответственных за противовоспалительный эффект: угнетение формирования, освобождения и активности эндогенных медиаторов воспаления, системы комплемента и иммунных клеток.

Фармакокинетика. 10–25% введенной дозы при ингаляции без спейсера попадает в дыхательные пути, остальная часть проглатывается и абсорбируется из ЖКТ.

Показания. Бронхиальная астма различной степени тяжести при недостаточной эффективности бронходилататоров, с целью снижения дозы пероральных ГКС или полной их замены на ингаляционные стероиды. Ингаляции аэрозоля: бронхиальная астма легкой степени по 200 мкг 2 раза в сутки; средней степени тяжести 600-800 мкг/сут за 2-4 ингаляции; тяжелой степени 1000

мкг/сут за 2-4 ингаляции. Максимальная суточная доза у взрослых 1 мг, в очень тяжелых случаях 1,5-2 мг/сут за 3-4 приема. У детей с 4 до 12 лет начальная разовая доза 50-100 мкг 2 раза в сутки, максимальная суточная доза 500 мкг. Ингаляции порошка – по 200 мкг 2-4 раза в сутки (стандартные дозы), по 400 мкг 2 раза в сутки до 800 мкг 2 раза в сутки (высокие дозы).

Сезонный и круглогодичный аллергический ринит (100-200 мкг в 1- 2 приема), рецидивирующий полипоз носа, профилактика рецидива полипов после этmoidэктомии: по 200 мкг в каждый носовой ход 2 раза в сутки или по 100 мкг в каждый носовой ход 3-4 раза в сутки; максимальная суточная доза 800 мкг.

Побочные эффекты (см. инструкцию).

Budesonidum (Будесонид, Будесонид-интели, Пульмикорт, Бенакорт, Пульмикорт турбухалер, Будесонид Изихейлер) – суспензия для ингаляций 250 мкг/мл 2 мл 500 мкг/мл 2 мл, порошок для ингаляций 100, 200 мкг/доза, раствор для ингаляций 250 мкг/мл 2,2 мл, **Тафен назаль**, **Будостер** – спрей назальный дозированный 50, 100 мкг/доза, **Буденофальк** – капсулы кишечнорастворимые по 3 мг, гранулы кишечнорастворимые по 9 мг, **Апулеин** - крем, мазь 0,25 мг/г противоастматические ингаляционные, назальные, дерматологические средства для местного применения.

Глюкокортикостероид с выраженной глюкокортикоидной и слабой минералокортикоидной активностью. В стандартных исследованиях *in vitro* и на моделях животных показано, что аффинность будесонида к специфическим рецепторам глюкокортикоидов превышает таковую для кортизола в 200 раз, а местный противовоспалительный эффект будесонида в 1000 раз выше, чем у кортизола.

Повышает число активных бета-адренорецепторов, восстанавливает реакцию организма на бета-адренергические бронхорасширяющие средства после их длительного применения.

Быстро всасывается из легких и ЖКТ. При интраназальном введении около 20% всасывается со слизистой оболочки полости носа. После ингаляции в альвеолы попадает около 25% дозы. Попавшая в ЖКТ часть на 90% разрушается при «первом прохождении» через печень до неактивных метаболитов – 6-бета-гидрокси-будесонида и 16-альфа-гидроксипреднизолон. Максимальная концентрация в крови – через 15-45 мин после ингаляционного и интраназального введения. Период полувыведения из плазмы — 2,8 ч с мочой, с желчью в виде метаболитов.

Системная доступность после однократной дозы выше у пациентов с болезнью Крона в сравнении со здоровыми добровольцами (21% и 9% соответственно), но приближается к таковым здоровым добровольцам после повторных приемов. Показана эффективность будесонида (пероральная лекарственная форма) при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности болезни Крона, коллагенозном колите.

Интраназальная форма эффективна при лечении неинфекционных воспалительных процессов в полости носа, для предотвращения рецидива полипов в

полости носа после их хирургического удаления и полного заживления слизистой оболочки.

Применение. Бронхиальная астма – ингаляции аэрозоля: по 200–400 мкг в 2 приема до 1600 мкг/сут в 2–4 приема; ингаляции порошка: по 200–800 мкг/сут в 2–4 вдоха, до 1600 мкг/сут для пациентов, получавших ГКС, до 800 мкг/сут для не получавших их ранее. Сезонный и круглогодичный аллергический ринит (200, 400 мкг).

Аллергический дерматит: нанесение мази или крема 1–2 раза в сутки.

Fluticasonum (Флутиказон, Фликсотид, Селефлу) – аэрозоль для ингаляций дозированный 50, 125, 250 мкг/доза, **Fluticasoni propionati** (Флутиказона пропионат, Фликсоназе, Назарель, Назофан) – спрей назальный дозированный 50 мкг/доза, **Фликсотид небулы** – суспензия для ингаляций 0,5 мг/2 мл, 2 мг/2 мл, **Кутивейт** – мазь 0,05 мг/г, крем 0,5 мг/г. Флутиказон – противоастматическое ингаляционное средство, назальный ГКС, дерматологическое лекарственное средство для местного применения. Характеризуется высокой селективностью и сродством к рецепторам, обеспечивая выраженное противовоспалительное действие и все эффекты, характерные для ГКС. **Fluticasoni furoasi** (Флутиказона фуруат, Авамис, Релвар) – спрей назальный дозированный 27,5 мкг/доза – синтетическое трифторированное соединение с высокой аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам, обладает выраженным противовоспалительным действием, расщепление флутиказона фуруата до флутиказона не происходит.

При местном применении в терапевтических дозах не отмечается системное действие и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Биодоступность при приеме внутрь низкая (менее 10 %), вследствие небольшого уровня всасывания в ЖКТ и разрушении при первом прохождении через печень, что обеспечивает низкий уровень системного воздействия при случайном проглатывании.

При ХОБЛ подтверждена эффективность действия ингаляционного флутиказона (в комбинации с бронходилататорами длительного действия) на функцию легких, что характеризуется уменьшением выраженности симптомов заболевания, частоты и тяжести обострений и повышением качества жизни пациентов по сравнению с плацебо.

Терапевтический эффект после ингаляционного применения начинается в течение 24 ч, достигает максимума в течение 1–2 нед и более после начала лечения.

При интраназальном введении оказывает быстрое противовоспалительное действие на слизистую оболочку носа, а противоаллергический эффект проявляется уже через 2–4 ч после первого применения. Кроме того, облегчает глазные симптомы, связанные с аллергическим ринитом. Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 ч после однократного применения в дозе 200 мкг.

При местном применении биодоступность флутиказона низкая, вследствие ограниченного всасывания через кожу.

Применение. Бронхиальная астма: ингаляции аэрозоля: легкое течение – по 100–250 мкг 2 раза в день; средней степени тяжести – по 250–500 мкг 2 раза в день; тяжелое течение – по 500–1000 мкг 2 раза в день. Ингаляции порошка: для больных, ранее не получавших кортикостероиды, – 88–440 мкг 2 раза в сутки; для больных, ранее получавших ингаляционные кортикостероиды, – 88–440 мкг 2 раза в сутки.

Высшие дозы: 880 мкг для пациентов, ранее получавших ингаляционные кортикостероиды; 1660 мкг – для пациентов, получавших ранее системные кортикостероиды.

Для отмены или уменьшения дозы системных кортикостероидов должны быть использованы высокие дозы (2000 мкг/сут). В начале терапии флутиказон может быть назначен в половине дневной дозы по отношению к будесониду или беклометазону без клинически значимых различий в контроле астмы. При использовании в одинаковых дозах флутиказон дает больше побочных эффектов.

Аллергический ринит (200 мкг) (сезонный и круглогодичный) – профилактика и лечение: по 100 мкг в каждый носовой ход 1 раз в сутки.

Экзема – 0,005% мазь 2 раза в день.

Mometasonum (Мометазон) меняется в виде **Mometasoni furoasi (Мометазона фураат, Назонекс, Нозефорин, Морезон, Морис)** – спрей назальный дозированный 50 мкг/доза, **Элоком** - крем 1мг/г, мазь 1 мг/г, лосьон 1 мг/мл

Фармакологическое действие – противовоспалительное, противоаллергическое, противоэдематозное, антиэкссудативное, глюкокортикоидное.

При интраназальном применении системная биодоступность менее 0,1% дозы. Абсорбция мометазона из 0,1% крема через нормальную кожу составляет 0,4% дозы за 8 ч после аппликации без повязки. При воспалении или повреждении кожи абсорбция ускоряется.

При ежедневной аппликации крема детям старше 2 лет с аллергическими дерматитами терапевтический эффект проявляется за 3 нед.

Применение. Местно: ослабление и ликвидация воспалительных явлений и зуда при дерматозах (в т.ч. с поражением волосистых участков кожных покровов), поддающихся глюкокортикоидной терапии у взрослых и детей в возрасте от 2 лет (включая псориаз, атопический дерматит, себорейный дерматит).

Интраназально: аллергический ринит (сезонный и круглогодичный) у взрослых и детей в возрасте от 2 лет, обострение синусита (комплексная терапия с антибиотиками) у взрослых и детей старше 12 лет, профилактика сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и детей старше 12 лет (рекомендуется за 2–4 нед до предполагаемого начала сезона пыления).

Ингаляционно: бронхиальная астма любой степени тяжести (в т.ч. у пациентов, применявших ранее как ингаляционные, так и системные ГК, а также при недостаточной эффективности применявшейся ранее терапии без использования ГК); ХОБЛ — от умеренной степени тяжести до очень тяжелой.

Ciclesonidum (Циклесонид, Альвеско) – пролекарство, аэрозоль для ингаляций дозированный 40, 80, 160 мкг/доза, **Омнарис** – спрей назальный 50 мкг/доза.

Циклесонид имеет низкое сродство к ГКС-рецепторам, под действием ферментов превращается в основной активный метаболит (дезциклесонид, С21-дезметилпропионилциклесонид), который обладает выраженной противовоспалительной активностью. Степень абсорбции меченного радиоактивным изотопом циклесонида составляет 24,5%. В связи с пресистемным метаболизмом при приеме препарата внутрь биодоступность низкая (<0,5% — для циклесонида и <1% — для метаболита). Принятая доля ингаляционного средства не оказывает системного воздействия. Накопление циклесонида у здоровых пациентов в легких — свыше 50%.

Применение. При бронхиальной астме в качестве препарата базисной терапии рекомендованная ежедневная доза составляет от 160 до 640 мкг; дозу 640 мкг следует делить на 2 приема в день. При круглогодичном и сезонном аллергическом рините по 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в день в течение 2-5 недель.

Бронходилататоры при бронхиальной астме (в том числе комбинированные лекарственные средства)

Salbutamolum (Сальбутамол, Алопрол) – таблетки 2, 4 мг. **Salbutamoli sulfatis (Сальбутамол сульфат, Вентолин, Сальбутамол-Тева, Асталин)** – аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза, **Вентолин Небулы** - небулы (пластиковая ампула) 2,5 мг в 2,5 мл физиологического раствора. **Salbutamoli hemisuccinatis (Сальбутамол гемисукцинат, Сальгим)** порошок для ингаляций дозированный 250 мкг/доза в ингаляторе «Циклохалер», раствор для ингаляций 1мг/мл, таблетки 4 мг. Селективный β_2 -адреномиметик, противоастматическое средство, прямой стимулятор β_2 -адренорецепторов.

Показания к применению и дозы

Бронхиальная астма: начало действия ингаляции в течение 5 минут, максимальный эффект длится 0,5–1,5 ч; длительность действия 3–6 ч. При пероральном применении начало действия через 15–30 мин, максимальный эффект в течение 2–3 ч; длительность действия 8 ч или более (12 ч для таблеток пролонгированного действия). Ингаляции при помощи дозированного аэрозоля через спейсер по 100 (200) мкг 3-4 раза в сутки; ингаляции порошка по 200 (400) мкг 3-4 раза в сутки; ингаляции через небулайзер по 2,5-5,0 мг, доставляемые в течение 5–15 мин, 4 раза в сутки, до 40 мг/сут при астматическом статусе. Прием внутрь по 2-4 мг (4 мг) 3-4 раза в сутки с повышением дозы по мере необходимости и переносимости до 8 мг 4 раза в сутки; внутримышечно по 500 мкг или подкожно по 500 мкг с повторением каждые 4 ч по мере необходимости до максимальной дозы 2 мг/сут; внутривенно струйно по 250 мкг в течение 2-5 мин с повторением через 15 мин по мере необходимости до максимальной дозы 1 мг/сут или внутривенно капельно (8,3-20 мкг/мин).

Ведение преждевременных родов.

***Fenoterolum* (Фенотерол, Партусистен)** – таблетки 5 мг, раствор для инъекций 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,5мг/10 мл. ***Fenoteroli hydrobromidi* (Фенотерола гидробромид, Беротек, Беротек Н)** – раствор для ингаляций 1мг/мл, аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза. Селективный β_2 -адреномиметик, противоастматическое средство, токолитик (уменьшает сократительную активность и тонус миометрия).

Ингаляции: начало бронхолитического действия через 5 мин, максимальный эффект в течение 0,5-1,5 ч, длительность действия 3–6 ч; пероральное применение: начало действия через 30–60 мин, максимальный эффект в течение 2–3 ч, длительность действия 6–8 ч.

Применение: бронхиальная астма, ХОБЛ (стадия обострения). Ингаляции по 100–200 мкг (для ингаляций порошка) 3 раза в сутки, при необходимости до 400 мкг каждые 6 ч (не более 1,6 мг/сут). Ингаляции через небулайзер по 0,5–1,0 мг (1,25 мг) (в некоторых случаях до 2,5 мг) в течение 10–15 мин 4 раза в сутки. Внутрь по 2,5 мг 2 раза в сутки, при необходимости до 5 мг 3 раза в сутки.

Внутрь при угрожающих преждевременных родах, гипертонусе матки по 1-2 таблетки 4 раза в день, но не более 8 таблеток в сутки.

***Ipratropium bromidi* (Ипратропия бромид, Атровент, Пульмовент)** – раствор для ингаляций 250 мкг/мл 20 мл, **Атровент Н** – аэрозоль для ингаляций дозированный 20 мкг/доза, **Ипратропиум Стери-Неб** – небулы (пластиковая ампула) 250 мкг/мл – антихолинергическое средство (М-холиноблокатор).

Начало действия через 5-15 мин, максимальный эффект через 90 мин (диапазон 1-2 ч), длительность действия 3-4 ч.

Применение: бронхиальная астма (легкой или средней степени тяжести), особенно с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, эмфизема легких, хронический бронхит). Ингаляции аэрозоля по 2-4 дозы (36-54-72 мкг) 3-4 раза в сутки, при необходимости дополнительные ингаляции по 2–3 дозы; ингаляции порошка по 0,2 мг 3–4 раза в сутки; раствор для ингаляций по 0,4–2,0 мл (0,1–0,5 мг) до 4–5 раз в день.

***Ipratropium bromidi* + *Fenoterolum* (Ипратропия бромид + Фенотерол, Беродуал, Фенипра, Пульмовент комби)** – раствор для ингаляций 0,25мг+0,5мг/мл, Беродуал Н – аэрозоль д/ингаляций дозированный 50 мкг+20 мкг/доза 10 мл (200 доз) – антихолинергические средства (ипратропия бромид) и селективные β_2 -адреномиметики (фенотерол): конкурентная блокада М3-холинорецепторов (ипратропия бромид) и прямая стимуляция β_2 -адренорецепторов бронхов (фенотерол). Начало действия – через 15 мин, максимальный эффект достигается через 1-2 ч, длительность действия – до 6 ч.

Применение. Бронхиальная астма (лечение и профилактика острых приступов удушья). Ингаляции аэрозоля по 1-2 дозы 3 раза в сутки. Раствор для ингаляций по 2-8 капель (0,1-0,4 мл) 3–6 раз в сутки с интервалами не менее 2 ч.

***Tiotropium bromidi* (Тиотропия бромид, Спирива)** – капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг №30, **Спирива Респимат** – раствор для ингаляций 2,5 мкг/доза – антихолинергическое средство продолжительного действия для лечения обструктивных заболеваний легких, конкурентный блокатор М3-холинергических рецепторов.

Бронхолитический эффект – через 30 мин, длительность действия не менее 24 ч.

Тиотропия бромид обладает одинаковым сродством к рецепторам М1-М5. Результатом ингибирования М3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Значительная продолжительность действия связана с медленной диссоциацией от М3-рецепторов, по сравнению с ипратропия бромидом. При ингаляционном способе введения не вызывает системных м-холиноблокирующих побочных эффектов. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ.

***Salmeterolum* (Салметерол)** в виде ***Salmeterolum xinafoas* (Салметерола ксинафоат, Сальметер, Серевент)** – аэрозоль для ингаляций дозированный 25 мкг/доза – селективный β_2 -адреномиметик длительного действия, противоастматическое средство.

Расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, уменьшает их реактивность.

Показания к применению и дозы

Бронхиальная астма для длительной терапии (профилактика приступов), лечение ХОБЛ бронхолитический эффект наступает через 10-20 мин, максимальный эффект 3-4 ч, длительность действия ~ 12 ч; ингаляции по 50 мкг каждые 12 ч, при необходимости до 100 мкг 2 раза в сутки.

Применять не более 2 раз в сутки с интервалом не менее 12-15 ч, не применять для купирования приступов бронхиальной астмой.

Побочные эффекты – головная боль, сердцебиение, нарушение ритма, боли в животе, тошнота, рвота, мышечный тремор, иногда парадоксальный бронхоспазм.

***Formoterolum* (Формотерол)** выпускается в виде ***Formoterolum fumarasi* (Формотерола фумароат, Форадил, Фортикс, Формотерол Изихейлер)** - капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг, ***Formoterolum dihydratis* (Формотерол дигидрат, Оксис Турбухалер)** – порошок для ингаляций 4.5 мкг/доза, 9 мкг/доза – селективный β_2 -адреномиметик продленного действия, противоастматическое средство, бронхолитический эффект через 1-3 мин, длительность действия ~12 ч.

Для лечения и профилактики обратимой обструкции дыхательных путей: бронхоспастический синдром, ХОБЛ, бронхиальная астма. Ингаляции по 12 мкг каждые 12 ч, возможно увеличение дозы до 24 мкг каждые 12 ч, максимальная суточная доза 96 мкг. Применяют не более 2 раз в сутки.

Не применяют для купирования приступов бронхиальной астмы. Терапию глюкокортикостероидами не прекращают.

В исследованиях *in vitro* показано, что активность формотерола в отношении β_2 -адренорецепторов, находящихся главным образом в гладких мышцах бронхов, более чем в 200 раз превышает таковую в отношении β_1 -адренорецепторов, расположенных в основном в миокарде. В миокарде также обнаружены β_2 -адренорецепторы, составляющие до 10–50% общего числа β -адренорецепторов, они повышают возможность развития кардиальных эффектов даже высокоселективных β_2 -адреномиметиков.

Основные побочные эффекты - тремор скелетных мышц и судороги, бессонница, тахикардия, гипокалиемия и гипергликемия.

***Salmeterolum xinafoas + Fluticasonum propionatis* (Салметерол ксинафат + флутиказон пропионат, Серетид, Тевакомб, Сальмекорт, Эрфлюсал)** – аэрозоль для ингаляций дозированный 25 мкг + 50 мкг/доза, 25 мкг + 125 мкг/доза, 25 мкг + 250 мкг/доза по 120 доз; **Серетид Мультидиск** – порошок для ингаляций дозированный 50 мкг + 100 мкг/доза, 50 мкг + 250 мкг/доза, 50 мкг + 500 мкг/доза по 60 доз – β_2 -адреномиметик длительного действия и ГКС – противоастматическое средство для ингаляционного применения пациентам, получающим поддерживающую терапию.

Не применять для купирования приступов.

Начальную дозу определяют на основании дозы флутиказона, рекомендуемой для лечения заболевания конкретной степени тяжести бронхиальной астмы; затем дозу постепенно снижают до минимально эффективной. Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: 2 ингаляции аэрозоля (25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона) 2 раза в сутки или 2 ингаляции (25 мкг салметерола и 125 мкг флутиказона) 2 раза в сутки или 2 ингаляции (25 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона) 2 раза в сутки. Дети от 4 до 12 лет: 2 ингаляции (25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона) 2 раза в сутки.

Побочное действие. Салметерол: парадоксальный бронхоспазм, раздражение слизистых оболочек ротовой полости или горла, изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), гипокалиемия, нервозность, боль в животе, тошнота, рвота, гипергликемия, тремор, сердцебиение, головная боль, аритмии (в т.ч. мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия), артралгия, аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек), судороги скелетной мускулатуры. Флутиказон: охриплость голоса, дисфония, раздражение слизистой оболочки глотки, кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм, кожные аллергические реакции. При длительном применении в высоких дозах, могут отмечаться системные эффекты флутиказона: снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержка роста у детей, катаракта, глаукома.

***Formoterolum fumarasi dihydratis + Budesonidum* (Формотерол фууроат дигидрат + Будесонид, Симбикорт Турбухалер)** – порошок для ингаляций 4.5 мкг+80 мкг/доза, 4.5 мкг+160 мкг/доза по 60 доз, **ДуоРесп Спиромакс** - поро-

шок для ингаляций 4.5 мкг+160 мкг/доза, 4.5 мкг+320 мкг/доза по 120 доз, **Форадил Комби** – капсулы с порошком для ингаляций 12 мкг+200 мкг/доза, 12 мкг+400 мкг/доза по 10 капсул, комбинированное противоастматическое средство для ингаляционного применения, β 2-адреномиметик длительного действия и иГКС, проявляют аддитивный эффект в отношении уменьшения частоты приступов удушья.

Применение. Базисная терапия бронхиальной астмы (недостаточно контролируемая приемом иГКС и β 2-адреномиметиков короткого действия).

Взрослые и дети старше 12 лет: порошок для ингаляции (соотношение будесонида и формотерола 80 мкг/4,5 мкг/ доза или 160 мкг/4,5 мкг/доза): 1–2 ингаляции 2 раза в сутки. Не купирует острые приступы бронхиальной астмы. Не рекомендуется начинать терапию при обострении.

Побочное действие. Часто (более 0,01%): головная боль, тахикардия, тремор, кандидоз и раздражение слизистой оболочки ротоглотки, кашель, хрипота.

Менее часто (0,01–0,001%): судороги мышц, возбуждение, беспокойство, тошнота, головокружение, нарушения сна.

Редко (менее 0,001%): экзантема, крапивница, зуд, бронхоспазм.

Aminophyllinum (Аминофиллин, Эуфиллин) – таблетки 150 мг, ампулы для инъекций 24 мг/мл – ингибитор фосфодиэстеразы, увеличивает накопление в тканях цАМФ, блокирует аденозиновые (пуриновые) рецепторы; снижает поступление Ca^{2+} через каналы клеточных мембран, уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры.

Расслабляет мускулатуру бронхов, купирует бронхоспазм, увеличивает мукоцилиарный клиренс, стимулирует сокращение диафрагмы, улучшает функцию дыхательных и межреберных мышц, стимулирует дыхательный центр, повышает его чувствительность к углекислому газу и улучшает альвеолярную вентиляцию, что приводит к снижению тяжести и частоты эпизодов апноэ. Нормализуя дыхательную функцию, способствует насыщению крови кислородом и снижению концентрации углекислоты. Усиливает вентиляцию легких в условиях гипокалиемии.

Стабилизирует мембраны тучных клеток, тормозит высвобождение медиаторов аллергических реакций.

Стимулирует сердечную деятельность, увеличивает силу и ЧСС, повышает коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде. Снижает тонус кровеносных сосудов (главным образом сосудов мозга, кожи и почек). Оказывает периферическое венодилатирующее действие, уменьшает легочное сосудистое сопротивление, понижает давление в "малом" круге кровообращения. Увеличивает почечный кровоток, оказывает умеренный диуретический эффект. Расширяет внепеченочные желчные пути.

Тормозит агрегацию тромбоцитов (подавляет фактор активации тромбоцитов и простагландина E_2 , повышает устойчивость эритроцитов к деформации, улучшает реологические свойства крови), уменьшает тромбообразование и нормализует микроциркуляцию.

Обладает токолитическим действием, повышает кислотность желудочного сока. При использовании в больших дозах обладает эпилептогенным действием.

Применение. В качестве дополнительной терапии обострения бронхиальной астмы, тяжелого приступа удушья, астматического статуса. Апноэ новорожденных, нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (в составе комбинированной терапии), левожелудочковая недостаточность с бронхоспазмом и нарушением дыхания по типу Чейн-Стокса, отечный синдром почечного генеза (в составе комплексной терапии).

При неотложных состояниях взрослым вводят внутривенно медленно (в течение 4-6 минут) по 5-10 мл 2,4% раствора аминофиллина, разведенного в 10-20 мл физиологического раствора.

При астматическом статусе показано внутривенное капельное введение – 720-750 мг (30 мл). Высшие дозы для взрослых внутривенно – разовая 0,25 г, суточная 0,5 г. Высшие дозы для детей внутривенно – разовая 3 мг/кг, суточная – в возрасте до 3 мес – 0,03-0,06 г, от 4 до 12 мес – 0,06-0,9 г, с 2 до 3 лет 0,09-0,12 г от 4 до 7 лет – 0,12-0,24 г, от 8 до 18 лет – 0,25-0,5 г.

***Theophyllinum* (Теofilлин, Теотард, Эуфилонг, Вентакс, Спофиллин ретард 100)** – капсулы с пролонгированным высвобождением 100, 200 мг, 350 мг №40, **Ретафил, Теопэк** – таблетки пролонгированного действия 300 мг №50, **Теofilлин-НС** – таблетки 300 мг №50 – ксантин (спазмолитик миотропного действия; диметилксантин), противоастматическое средство, подавляет фосфодиэстеразу и повышает содержание цАМФ в клетках, уменьшает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и расслабляет гладкие мышцы бронхов. Предупреждает приступы бронхиальной астмы.

Терапевтические концентрации в сыворотке: для бронхорасширяющего действия 5–15–20 мкг/мл, при максимальной терапевтической концентрации повышается вероятность токсического действия.

Средняя доза для взрослых и детей старше 14 лет 300 мг 2 раза в сутки (из расчета 10-15 мг/кг/сут в 2 приема с интервалом 12 ч), при необходимости 300 мг 3 раза в сутки или 500 мг однократно, перед сном (в случае преимущественно ночных и утренних приступов).

При длительной терапии определение концентрации теofilлина в сыворотке крови рекомендуется проводить 1 раз в 6-12 мес.

Моноклональные антитела, таргетная терапия аллергии

Перед использованием биологической терапии моноклональными антителами, необходимо провести определение эндо- и фенотипа аллергического заболевания.

***Omalizumabum* (Омализумаб, Ксолар)** – лиофилизированный порошок для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг, растворитель – вода для инъекций 2 мл, шприц для п/к введения 75/150 мг в 0,5/1 мл – селективный иммунодепрессант, рекомбинантное гуманизированное моноклональ-

ное IgG1 антитело, которое селективно связывается с IgE человека. Получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка.

Омализумаб ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) к IgE, расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов, что снижает степень высвобождения медиаторов аллергического ответа. При лечении омализумабом отмечается уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов. Омализумаб связывается с IgE и снижает уровень его свободной фракции. Впоследствии происходит down-регуляция клеточных IgE-рецепторов (FcεRI).

Применение. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ГКС, у пациентов 6 лет и старше; лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

При бронхиальной астме дозу препарата Ксолар® и периодичность введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела (кг). В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела (кг), рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 нед (Таблица 7.1, 7.2).

При применении препарата Ксолар® в течение первых 16 нед в ходе клинических исследований наблюдалось уменьшение частоты развития обострений БА, снижение числа случаев применения неотложной терапии, а также улучшение симптомов заболевания. Оценку эффективности терапии препаратом Ксолар® следует проводить по прошествии минимум 12 нед лечения препаратом.

Препарат Ксолар® предназначен для длительной терапии. Отмена препарата, как правило, приводит к возврату повышенной концентрации свободного IgE и развитию соответствующих симптомов.

Концентрация общего IgE возрастает в ходе лечения и остается повышенной в течение 1 года после прекращения терапии. Таким образом, уровень IgE при повторном определении на фоне терапии препаратом Ксолар® не может служить ориентиром для подбора дозы препарата. Чтобы установить дозу препарата после приостановления лечения на период менее 1 года, следует ориентироваться на концентрацию IgE в сыворотке крови, установленную до введения начальной дозы препарата.

Если лечение препаратом Ксолар® было приостановлено на 1 год или более, для подбора дозы препарата Ксолар® следует повторно определить концентрацию IgE в сыворотке крови.

При хронической крапивнице рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 нед в виде п/к инъекции. Лечащему врачу следует периодически повторно оценивать необходимость продолжения терапии препаратом. Опыт длительного применения омализумаба в клинических исследованиях у пациентов с ХИК ограничен.

Таблица 7.1. Расчет дозы препарата Ксолар® для п/к введения каждые 4 нед, мг

Исходный уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг											
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150		
≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300		
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	Назначается 1 раз в 2 нед			
>200–300	150	150	225	300	300							
>300–400	225	225	300									
>400–500	225	300										
>500–600	300	300										
>600–700	300											

Таблица 7.2. Расчет дозы препарата Ксолар® для п/к введения каждые 2 нед, мг

Исходный уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг										
	>20– 25	>25– 30	>30– 40	>40– 50	>50– 60	>60– 70	>70– 80	>80– 90	>90– 125	>125– 150	>150– 200
≥30–100	Назначается 1 раз в 4 нед				Назначается 1 раз в 4 нед			Назначается 1 раз в 4 нед			225
>100–200									225	300	375
>200–300									225	225	225
>300–400				225	225	225	300	300	450	525	
>400–500			225	225	300	300	375	375	525	600	
>500–600			225	300	300	375	450	450	600	Не назначает- ся	
>600–700		225	225	300	375	450	450	525			
>700–800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800–900	225	225	300	375	450	525	600	Не назначает- ся			
>900–1000	225	300	375	450	525	600					
>1000–1100	225	300	375	450	600	Не назначается					
>1100–1200	300	300	450	525	600						
>1200–1300	300	375	450	525							
>1300–1500	300	375	525	600		Не назначается					

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Ограничения к применению. Больные с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов.

Мерopolizumabum (Меполизумаб, Нукала) – лиофилизат для приготовления раствора для подкожных инъекций 100 мг/мл – гуманизированное моноклональное антитело (IgG1,κ), продуцируемое клетками яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинации ДНК, направленно блокирует интерлейкин-5 (ИЛ-5), играющий важную роль в регулировании функции эозинофилов – уменьшает их количество в крови, тканях и мокроте. Препарат применяется при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме в фиксированной дозе 100 мг подкожно с интервалом в четыре недели в дополнение к уже применяемой поддерживающей терапии, в качестве которой используются ингаля-

ционные кортикостероиды в высоких дозах плюс лекарственные средства дополнительной поддерживающей терапии с пероральными кортикостероидами или без них.

Reslizumabum (Реслизумаб, Синкейро) – концентрат для приготовления раствора для подкожных инъекций 10 мг/мл – специфически связывается с ИЛ-5 и препятствует связыванию ИЛ-5 с его рецептором на поверхности клеток, что снижает дифференцировку, созревание, выживаемость и активацию эозинофилов человека. Эффективен у пациентов с фенотипом резистентной эозинофильной астмы и отсутствием адекватного контроля в результате терапии иГКС.

Применяется внутривенно 3 мг/кг, применяется 1 раз каждые 4 нед в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы, которая должна включать как минимум среднюю дозу иГКС (минимум 440 мкг ингаляционного флутиказона пропионата или эквивалентная суточная доза других иГКС), для длительного лечения.

Benralizumabum (Бенрализумаб, Фазенра) - шприц с раствором для инъекций 30 мг/мл – гуманизированное мАТ, относящееся к классу иммуноглобулинов G1, направлено против рецептора ИЛ-5 (IL-5R α) и блокирует его связывание с соответствующим цитокином, что предотвращает дифференцировку, созревание, активацию эозинофилов и сокращает срок их жизни. Кроме того, Fc-домен мАТ является афукозилированным, что способствует связыванию его с Fc γ RIII на клетках-киллерах, которые запускают апоптоз (по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности) эозинофилов, базофилов и других, несущих IL-5R α (Рисунок 7.1). Применяется для дополнительной поддерживающей терапии тяжело протекающей эозинофильной бронхиальной астмы.

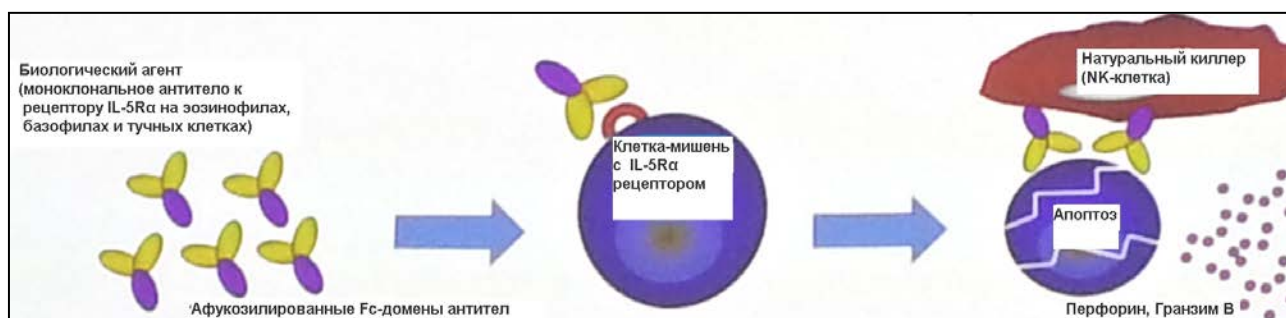


Рисунок 7.1. Механизм действия Бенрализумаба

Dupilumabum (Дупилумаб, Дупиксент) – шприц с раствором для инъекций 300 мг/2 мл – человеческое моноклональное антитело против рецептора альфа интерлейкина-4 (IL-4R α), которое подавляет сигнальные пути интерлейкина-4 и 13. Увеличивает экспрессию гена филагтрина, продукцию дефензина, снижает синтез хемокинов, продукцию иммуноглобулина E (Martel J. A. O., J. Allergy Clin. Immunol., 2017).

Одобрено FDA для лечения атопического дерматита среднего и тяжелого течения. Начальная доза – 600 мг подкожно, поддерживающая 300 мг каждые 2 недели.

***Pimecrolimus* (Пимекролимус, Элидел)** – крем для наружного применения 10 мг/г – производное макролактама аскомицина, обладает противовоспалительным действием. Пимекролимус селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из Т-лимфоцитов и тучных клеток.

Пимекролимус специфично связывается с цитозольным рецептором макрофилином-12 и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу – кальциневрин, что приводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов и предотвращает транскрипцию и выработку в Т-хелперах типов 1 и 2 ранних цитокинов, таких как ИЛ-2, γ -интерферон, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, фактор некроза опухоли (ФНО α) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. In vitro после взаимодействия с комплексом антиген/IgE пимекролимус предотвращает антиген/IgE-опосредованное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из тучных клеток. Пимекролимус не влияет на рост кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. В отличие от кортикостероидов, оказывает селективное действие на клетки иммунной системы и не вызывает нарушений функции, жизнеспособности, процессов дифференциации, созревания клеток Лангерганса мышей и дендритных клеток моноцитарного происхождения у человека. Препарат не оказывает влияния на дифференцировку «наивных» Т-лимфоцитов в Т-эффекторные клетки под действием клеток Лангерганса и дендритных клеток, являющуюся одним из основных механизмов специфического иммунного ответа.

Применение. Наружно при атопическом дерматите (экземе), начинать при первых проявлениях заболевания для предотвращения резкого развития его обострения. Крем наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в сутки и осторожно втирают до полного впитывания. Для кратковременного и длительного применения у взрослых, подростков и детей (в возрасте от 3 мес).

8. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

Бронхиальная астма – опасное заболевание, поражающее все возрастные группы населения. В отношении респираторных заболеваний, бронхиальная астма является наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием среди детей и поражает 358 миллионов человек во всем мире, из них 49 миллионов человек – только в Европе [Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017].

В 1993 году Национальным институтом сердца, легких и крови при поддержке Всемирной организации здравоохранения рабочая группа, результатом работы которой стало создание руководства по «Глобальной стратегии лечения и профилактики астмы», позднее, ставшее называться «Глобальной инициативой по астме – Global Initiative for Astma – GINA». Доклады GINA редактируются ежегодно, начиная с 2002 года.

Одним из инструментов контроля симптомов заболевания и уменьшения риска обострений является 5 ступенчатая терапия астмы (Схема 1, Схема 2).

Важно! Оценить: корректность диагноза, контроль симптомов и факторов риска (включая функцию внешнего дыхания), технику ингаляций и приверженность к лечению, предпочтения пациента.

Оценить ответ на лечение: симптомы, обострения, побочные эффекты, удовлетворенность больного, функцию внешнего дыхания.

Скорректировать лечение: переход на ступень вниз через 3-6 месяцев контролируемого течения бронхиальной астмы, переход на ступень вверх от 7 дней – 1 месяца неконтролируемого течения, а также в любое время при обострении заболевания, с обязательным контролем диагноза, техники ингаляций, приверженности к лечению.

Схема 1. Ступенчатая терапия астмы (GINA 2018)

	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Терапия первой линии		Низкая доза иГКС	Низкая доза комбинированного средства: β 2-адреномиметики длительного действия (АМДД) + иГКС	Средняя/высокая доза комбинированного средства β 2-АМДД+иГКС	Рассмотреть возможность дополнительной (таргетной) терапии Тиотропиум Анти-IgE мАТ Анти-IL 5
Другие опции лечения	Обдумать назначение низкой дозы иГКС	Антагонисты ЛТ рецепторов Низкая доза теофиллина	Средняя/высокая доза иГКС Низкая доза иГКС+ антагонисты ЛТ рецепторов (или теофиллин)	Добавить теотропиум Средняя/высокая доза иГКС + антагонисты ЛТ рецепторов (или теофиллин)	Низкая доза пероральных ГКС
Облегчение симптомов	β 2-адреномиметики по потребности		β 2-адреномиметики по потребности или низкие дозы иГКС +формотерол		
«Фундамент»	<p>Обязательное обучение пациентов (самостоятельный мониторинг симптомов, письменный план лечения, регулярное посещение врача).</p> <p>Лечение и устранение факторов риска (курение, ожирение, тревожность, работа с вредностями).</p> <p>Немедикаментозное лечение (устранение возможных аллергенов и триггеров, адекватная физическая активность, включая дыхательную гимнастику, снижение избыточного веса).</p> <p>Переход на ступень вверх от 7 дней - 1 месяца неконтролируемого течения, а также в любое время при обострении заболевания, с обязательным контролем диагноза, техники ингаляций, приверженности к лечению.</p> <p>Специфическая иммунотерапия аллергенами при наличии установленной выраженной сенсibilизации к бытовым/пыльцевым аллергенам при ОФВ1 более 70 % и контролируемом течении заболевания.</p> <p>Переход на ступень вниз через 3 месяца контролируемого течения бронхиальной астмы и низком риске обострений.</p>				

Схема 2. Ступенчатый подход терапии бронхиальной астмы (по GINA 2018 с дополнениями и модификациями).

	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Терапия первой линии	иГКС (низкая/средняя доза) курсами в периоды частичного контроля над астмой или высокого риска обострений	Низкая доза иГКС (100-400 мкг)	Низкая доза комбинированного средства: β 2-адреномиметики длительного действия(АМДД) + иГКС	Средняя/высокая доза комбинированного средства β 2-АМДД+иГКС	Рассмотреть возможность дополнительной (таргетной) терапии Анти-IgE мАТ Анти-IL 5
Другие опции лечения	Кромоны, антагонисты лейкотриеновых (ЛТ) рецепторов курсами в тех же случаях	Кромоны, антагонисты ЛТ рецепторов (или теофиллин)	Средняя/высокая доза иГКС (800-1000 мкг) + антагонисты ЛТ рецепторов (или теофиллин)	Теотропиум + высокая доза иГКС (800-1000 мкг) + антагонисты ЛТ рецепторов (или теофиллин)	Пероральные ГКС
Облегчение симптомов	β 2-адреномиметики по потребности		β 2-адреномиметики по потребности или низкие дозы иГКС +формотерол		
«Фундамент»	<p>Обязательное обучение пациентов (самостоятельный мониторинг симптомов, письменный план лечения, регулярное посещение врача). Лечение и устранение факторов риска (курение, ожирение, тревожность, работа с вредностями). Немедикаментозное лечение (устранение возможных аллергенов и триггеров, адекватная физическая активность, включая дыхательную гимнастику, снижение избыточного веса). Дополнительные физиотерапевтические, бальнеологические методики (иглорефлексотерапия, баротерапия, спелеолечение, массаж, кислородные коктейли, фитолечение (исключить реакцию на пыльцу), физиолечение при отсутствии противопоказаний). Специфическая иммунотерапия аллергенами при наличии установленной выраженной сенсibilизации к бытовым/пыльцевым аллергенам при ОФВ1 более 70 % и контролируемом течении заболевания. Переход на ступень вверх от 7 дней - 1 месяца неконтролируемого течения, а также в любое время при обострении заболевания, с обязательным контролем диагноза, техники ингаляций, приверженности к лечению. Переход на ступень вниз через 3 месяца контролируемого течения бронхиальной астмы и низком риске обострений.</p>				

9. Противорецидивная специфическая иммунотерапия

В период ремиссии АЗ применяют специфическую и неспецифическую иммунотерапию с целью предупреждения рецидивов.

Наиболее эффективным методом лечения atopических заболеваний является специфическая иммунотерапия (СИТ) аллергенами, имеющая ряд преимуществ перед фармакотерапией. СИТ основана на введении в организм больного по особой схеме аллергена, к которому установлена повышенная чувствительность, что приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов заболевания. После прекращения лечения длительно сохраняется эффект ремиссии, предупреждается прогрессирование заболевания.

Эффективность лечения АЗ методом СИТ составляет при пылевой аллергии 80-90%, при бытовой – 70-85%, при грибковой – 60-70%. Доказано, что успешно проведенная СИТ снижает потребность больного в фармакотерапии, сокращает стоимость затрат средств системы здравоохранения и общества в целом на лечение пациента.

Основными показаниями к проведению СИТ являются:

- четкое подтверждение atopического IgE-зависимого механизма сенсибилизации к аллергену путем лабораторного обследования и провокационных тестов (кожных и др.);
- невозможность прекращения контакта больного с аллергеном.

СИТ рекомендуется при аллергическом круглогодичном и сезонном рините, atopической бронхиальной астме, инсектной аллергии, atopическом дерматите. Доказано, что эффективность СИТ повышается при проведении лечения на ранних стадиях АЗ, что предупреждает переход более легких форм заболевания в тяжелые, например, легкой астмы в среднетяжелую.

Противопоказания к применению метода: острый период аллергических и/или наличие: тяжелой БА, злокачественных новообразований, гепатитов, СПИД, других тяжелых заболеваний, беременности, не рекомендуется детям до 2-х лет.

Инъекционные (подкожный, внутрикожный) способы СИТ наиболее эффективны. При пероральном методе СИТ аллерген (в каплях, капсулах или таблетках) проглатывается, при орофарингеальном методе его удерживают за щекой до полного рассасывания, сублингвальный метод предусматривает удерживание аллергена под языком в течение 1-2 минут с последующим проглатыванием. Доказанных различий в эффективности этих методов нет.

Современные лекарственные средства для аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)

Нужно отметить, что со времен СССР, наиболее распространенными лекарственными средствами для лечения и диагностики аллергии в РБ являются **аллергены производства компании БИОМЕД им. И.И. Мечникова**.

Аллерген представляет собой раствор для скарификации и подкожного введения, состоящий из водно-солевого экстракта гликопротеидных комплексов, выделенных из **бытовых, пылевых и пищевых аллергенов**.

Аллерген – прозрачная жидкость, от светло-жёлтого до интенсивно-жёлтого цвета, содержащая в 1 мл в среднем 10000 PNU. Выпускаются в комплекте с тест-контрольной и разводящей жидкостями.

Тест-контроль – прозрачная, бесцветная жидкость.

Консервант – фенол.

Биологические свойства.

Аллерген вызывает положительную местную реакцию при постановке кожных проб у больных, имеющих повышенную чувствительность к аллергену.

Назначение.

Аллерген предназначен для специфической диагностики повышенной чувствительности аллергену и проведения специфической иммунотерапии детям и взрослым (от 3 до 60 лет).

Способ применения.

Аллерген применяют в кожных пробах (скарификация или тест-уколом). При сомнительных результатах кожных проб их можно повторять через 2-3 дня (после стихания местной реакции на предыдущее тестирование). За 2-3 дня до постановки кожных проб должны быть отменены антигистаминные лекарственные средства и бронхолитические средства.

Параллельно с аллергеном проводят кожные пробы с тест-контрольной жидкостью и с 0,01% раствором гистамина, который готовят разведением гистамина-дихлоргидрата (1 часть) раствором натрия хлорида изотонического 0,9% для инъекций (9 частей) 0,01% раствор гистамина.

Должен быть использован в течение 6 часов с момента приготовления.

Способ нанесения.

Пробы ставят на коже внутренней поверхности предплечья, место нанесения протирают 70% этиловым спиртом. В стерильные маркированные шприцы набирают с соблюдением всех правил асептики 0,01% раствор гистамина, тест-контрольную жидкость и аллерген.

Наносят лекарственные средства по 1 капле (0,1 мл) на дезинфицированную кожу на расстоянии 30-40 мм друг от друга. Затем стерильными скарификаторами или инъекционными иглами, индивидуальными для каждого больного и для каждого лекарственного средства, наносят через капли лекарственного средства по одной царапине длиной до 5 мм.

Реакция на введение.

Местная реакция на аллерген возникает через 15-20 минут (реакция немедленного типа) и сохраняется до 30-40 минут.

Результаты кожных проб с аллергеном учитывают только в тех случаях, когда тест-контрольная жидкость дает отрицательную реакцию, а 0,01% раствор гистамина дает положительную реакцию.

Для АСИТ используются различные схемы парентерального введения (подкожно, внутрикожно), а также, как по времени, так и по дозе.

NB!!!

Появилось большое количество лекарственных препаратов для проведения АСИТ, как парентерального, так и перорального (сублингвального) применения. Не всегда они зарегистрированы как лечебные лекарственные средства, часто, как БАД или гомеопатические средства. В то же время, по их составу они

не должны назначаться **без рецепта, без обследования и консультации врача аллерголога-иммунолога для больных аллергическими заболеваниями!!!**

Fostal allergen tree pollen (Фосталь, аллерген пыльцы деревьев)

Описание:

Гомогенная суспензия белого с сероватым оттенком цвета, при отстаивании разделяющаяся на 2 слоя: верхний бесцветная прозрачная жидкость, нижний – осадок белого с сероватым оттенком цвета, легко разбивающийся при встряхивании.

Лекарственная форма: суспензия для подкожного введения 0,01 ИР (Индекс Реактивности – биологическая единица стандартизации)/мл, 0,1 ИР/мл, 1 ИР/мл, 10 ИР/мл.

Иммунобиологические свойства

Точный механизм действия аллергена при проведении аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ) до конца не ясен. Доказанными являются следующие биологические изменения:

- появление специфических антител (IgG4), играющих роль «блокирующих антител»;
- снижение уровня специфических IgE в плазме на длительный период;
- снижение реактивности клеток, участвующих в аллергической реакции; повышение активности взаимодействия между Т-лимфоцитами Th2 и Th1 и даже Th0, приводящее к положительному изменению продукции цитокинов (снижение IL-4 и повышение гамма-интерферона), регулирующих продукцию IgE.

Кроме этого, АСИТ вызывает иммунный ответ, что позволяет поддерживать иммунобиологическую память в течение длительного периода. Эффективность АСИТ выше в тех случаях, когда лечение начато на ранних сроках заболевания.

Показания

Аллерген специфическая иммунотерапия (АСИТ) пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, риноконъюнктивитом, атопической бронхиальной астмой, имеющих повышенную чувствительность к пыльце деревьев (ольха, береза, граб, орешник).

Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста.

Противопоказания

Период обострения основного аллергического заболевания, тяжелые иммунодефициты, злокачественные заболевания, инфекционная бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания, терапия бета-адреноблокаторами.

Staloral (Сталораль, аллергены деревьев пыльцевые или бытовые)

Фармакотерапевтическая группа

Аллергены деревьев пыльцевые или бытовые.

Иммунобиологические свойства

Точный механизм действия аллергена при проведении аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ) полностью не изучен. Доказанными являются следующие биологические изменения:

- появление специфических антител (IgG4), играющих роль «блокирующих антител»;
- снижение уровня специфических IgE в плазме;
- снижение реактивности клеток, участвующих в аллергической реакции.

Повышение активности взаимодействия между Th2 и Th1, приводящее к положительному изменению продукции цитокинов (снижение IL-4 и повышение гамма-интерферона).

Проведение АСИТ также тормозит развитие как ранней, так и поздней фазы немедленной аллергической реакции.

Показания к применению

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) пациентов с аллергической реакцией 1 типа (IgE опосредованная), страдающих ринитом, конъюнктивитом, легкой или среднетяжелой формой бронхиальной астмы сезонного характера, имеющих повышенную чувствительность к пыльце березы. Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ (см. перечень вспомогательных веществ);

Аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты;

Злокачественные новообразования;

Неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха < 70 %);

Терапия бета-адреноблокаторами (включая местную терапию в офтальмологии);

Тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки рта, например, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, микозы.

Способ применения и дозировка

Эффективность АСИТ выше в тех случаях, когда лечение начато на ранних сроках заболевания.

Дозировка и схема лечения

Дозировка лекарственного средства и схема его применения одинакова для всех возрастов, но может быть изменена в зависимости от индивидуальной реактивности пациента.

Лечащий врач корректирует дозировку и схему лечения в соответствии с возможными симптоматическими изменениями у пациента и индивидуальной реакцией на лекарственного средства.

Лечение целесообразно начинать не позднее, чем за 2-3 месяца до предполагаемого сезона цветения и продолжать в течение всего периода цветения. Лечение состоит из двух этапов: начальной и поддерживающей терапии.

Оптимальную дозу, достигнутую на первом этапе начальной терапии, продолжают принимать на втором этапе поддерживающей терапии. Рекомендуемая схема приема: от 4 до 8 нажатий на дозатор ежедневно или 8 нажатий 3 раза в неделю.

Способ применения

Перед приемом лекарственного средства убедитесь, что:

- не истек срок годности;
- используется флакон нужной концентрации.

Лекарственное средство рекомендуется принимать утром перед завтраком.

Лекарственное средство следует капнуть непосредственно под язык и подержать в течение 2 минут, после чего проглотить.

Детям рекомендуется применять лекарственное средство с помощью взрослых.

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-П

Форма выпуска гранулы.

Состав комплексного гомеопатического лекарственного средства

Активные компоненты (в соотношении 2:1:1:1):

Аллерген из домашней пыли D4 – 0,02 мкг

Аллерген из пера подушки D4 – 0,01 мкг

Аллерген из пылевого клеща *D. pteronyssinus* D4 – 0,01 мкг

Аллерген из библиотечной пыли D4 – 0,01 мкг

Вспомогательное вещество: сахарная крупка – 0,2 г.

Фармакотерапевтическая группа Аллергены. Различные экстракты аллергенов.

Фармакологические свойства

Прием пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П постепенно уменьшает симптомы аллергии.

Показания к применению

Комплексная терапия аллергического ринита, аллергической бронхиальной астмы, вызванных повышенной чувствительностью к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины, пациентов в возрасте от 18 до 55 лет.

Способ применения и дозировка

Гранулы принимать за 30 минут до приема пищи. Гранулы помещать в ротовую полость и рассасывать в течение 1-2 минут, затем проглатывать.

Прием пероральной аллерговакцины проводить по следующей схеме:

1-й месяц лечения:

1-я неделя – по 9 гранул в день;

2-я-4-я недели – по 18 гранул в день;

Со 2-го по 6-й месяцы лечения – по 18 гранул 2 раза в неделю (например, понедельник и пятница).

Рекомендуемая схема приема может быть изменена врачом-аллергологом по индивидуальным показаниям.

Побочное действие

Возникновение побочных эффектов не отмечено. При появлении любых аллергических реакций во время лечения обратиться к врачу-аллергологу.

Противопоказания

- период обострения и тяжелое течение бронхиальной астмы;

- обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции;
- период беременности и лактации.

Передозировка

Случаи передозировки не наблюдались.

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ–2П

Форма выпуска гранулы.

Состав комплексного гомеопатического лекарственного средства

Активные компоненты (в соотношении 2:1:1:1):

Аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг

Аллерген из шерсти овцы D4 - 0,01 мкг

Аллерген из шерсти кошки D4 - 0,01 мкг

Аллерген из шерсти собаки D4 - 0,01 мкг

Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза.

Код АТХ V01AA20.

Фармакотерапевтическая группа Аллергены. Различные экстракты аллергенов.

Фармакологические свойства

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-2П представляет собой гомеопатическое комбинированное средство, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав. Препарат применяется в комплексном лечении аллергического ринита, аллергической бронхиальной астмы, вызванных повышенной чувствительностью к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины.

Фармакокинетика

Гомеопатический метод лечения существенно отличается от традиционной медицины. Определение дозоспецифических эффектов, фармакодинамических или фармакокинетических параметров гомеопатических средств невозможно.

Область применения

Область применения: гомеопатическое лекарственное средство без утвержденных терапевтических показаний. Традиционно применяется в комплексном лечении аллергического ринита, аллергической бронхиальной астмы, вызванных повышенной чувствительностью к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины, пациентов в возрасте от 18 до 55 лет.

Способ применения и дозировка

Таблетки принимать вне зависимости от приема пищи. Таблетку помещать в ротовую полость и рассасывать в течение 1-2 минут, затем проглатывать.

Прием пероральной аллерговакцины проводить по следующей схеме:

1-й месяц лечения (фаза набора дозы):

1-я неделя – по 1 таблетке в день;

2-я-4-я недели – по 2 таблетки в день;

Со 2-го по 6-й месяцы лечения (фаза поддерживающих доз) – по 2 таблетки 2 раза в неделю (например, понедельник и пятница).

Суммарная курсовая доза пероральной низкодозовой аллерговакцины составит 6,85 мкг – 685 PNU. Рекомендуемая схема приема может быть изменена врачом–аллергологом по индивидуальным показаниям.

Гомеопатические лекарственные средства не должны использоваться в течение длительного времени без консультации врача.

Побочное действие

Возникновение побочных эффектов не отмечено. При появлении любых аллергических реакций во время лечения обратиться к врачу-аллергологу.

Противопоказания

- период обострения и тяжелое течение бронхиальной астмы;
- обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции;
- период беременности и лактации.

Передозировка

Случаи передозировки не наблюдались.

Меры предосторожности

Пациенту следует соблюдать элиминационный (гипоаллергенный) режим - мероприятия по ограничению контакта с аллергенами, входящими в состав аллерговакцины, а также с факторами окружающей среды, провоцирующими симптомы аллергии (пыль, дым, резкие запахи).

При применении гомеопатических лекарственных средств возможно временное ухудшение. В этом случае следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

При сохранении симптомов или появлении новых симптомов, следует проконсультироваться с врачом, так как может потребоваться назначение дополнительных обследований и другого лечения.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания.

Влияние на управление транспортом или работу с другими механизмами

Информация отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимое взаимодействие аллерговакцины с другими лекарственными средствами не установлено.

Antypollin (Антиполлин) – группа таблетированных лекарственных средств (**зарегистрированные, как БАД в РБ**), для специфической иммунотерапии аллергических заболеваний (ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита). Антиполлин разработан Инновационным Научно-производственным предприятием из Казахстана ТОО "Бурли".

Имеется несколько вариантов состава Антиполлина:

- Домашняя пыль
- Ежа сборная
- Тимофеевка луговая
- Овсяница луговая
- Амброзия полыннолистная

- Конопля сорная
- Лебеда татарская
- Райграс пастбищный
- Береза повислая
- Тополь черный
- Микст деревьев 1: береза повислая, ольха клейкая, граб обыкновенный, лещина обыкновенная;
- Микст деревьев 2: береза повислая, дуб черешчатый, тополь черный, клен ясенелистный, вяз мелколистный;
- Микст луговых трав: тимopheевка луговая, ежа сборная, пырей ползучий, овсяница луговая, райграс пастбищный;
- Микст сорных трав: лебеда татарская, амброзия полыннолистная, полынь горькая, подсолнечник однолетний;
- Микст полыней: горькая, однолетняя, эстрагон, обыкновенная;

Лекарственные средства растительного происхождения «Антиполлин» приводят к гипосенсибилизации больного к этиологическому аллергену.

- Микст клещей: *Dermatophagoides Farinae* *Dermatophagoides Pteronyssinus*.

Состав микста клещей: одна таблетка – 0,5 г:

активное вещество – экстракт аллергена клещей (*Dermatophagoides Farinae*, *Dermatophagoides Pteronyssinus*) от 0,0001 PNU до 1000 PNU, вспомогательные вещества: кислота аскорбиновая, сахарный песок, тальк.

Позволяет усилить толерантность к аллергенам и предупредить аллергическое воспаление в период сенсибилизации. При оральном применении лекарственного средства активное участие принимают клетки Лангерганса, которые контролируют антигены в подслизистом слое перед их миграцией в региональные лимфатические узлы, где они действуют как антигенпрезентирующие клетки. Происходит переключение ответа иммунной системы на аллерген с модели Th2 и Th1, снижение синтеза IgE антител и стимуляция продукции IgG4.

Противопоказания к применению

- детский возраст до 5 лет и пациенты старше 66 лет,
- обострение аллергии, беременность и кормление ребенка грудью,
- тяжелые органические заболевания жизненно важных органов,
- тяжелые хронические инфекционные заболевания (туберкулез, бруцеллез),
- заболевания эндокринных органов (зоб, сахарный диабет),
- хронические заболевания соединительной ткани (ревматизм, коллагенозы),
- онкозаболевания,
- СПИД.

Sevapharma (Севафарма)

Аллерген представляет собой водно-солевой экстракт соответствующих видов аллергенов и содержит 60 объемных процентов глицерола. В группе пыльцевых аллергенов устранены частицы, молекулярная масса которых ниже 5000 дальтонов.

Препарат выпускают во флаконах по 9 мл с содержанием 1, 10, 100, 1000, 10000 PNU/мл, для плесневых аллергенов концентрация 0,1, 1, 10, 100,

1000 PNU/мл, для аллергенов насекомых (инсектных) концентрация 0,5, 5, 50, 500, 5000 PNU/мл. Аллерген представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до темно-желтого цвета.

Состав. Активный компонент: водный аллергенный экстракт смеси пыльцы, пыли, бактерий, плесеней, клещей и насекомых.

1 мл лекарственного средства = 17-21 капель

1, 10, 100, 1000, 10000 PNU/мл (для пыльцевых аллергенов).

0,1, 1, 10, 100, 1000 PNU/мл (для плесневых) 0,5, 5, 50, 500, 5000 PNU/мл (для насекомых). Вспомогательные вещества (для пыльцевых аллергенов):

- натрия хлорид 2,50 мг;
- натрия гидрокарбонат 1,375 мг;
- полисорбат (твин-80) 0,025 мг;
- фенол 2,50 мг;
- глицерол 0,50 мл;
- вода для инъекций до 1 мл.

Для остальных аллергенов:

- натрия хлорид 2,50 мг;
- дигидрофосфат натрия 0,725 мг;
- гидрофосфат калия 0,180 мг;
- полисорбат (твин) 0,025 мг;
- фенол 1-4 мг;
- глицерол 0,50 мл;
- вода для инъекций до 1 мл.

Биологические и иммунологические свойства

Основным действующим началом лекарственного средства является протеино-полисахаридный комплекс, взаимодействующий с реакинами (специфические IgE антитела) больных, в результате образуются блокирующие IgG антитела, что обеспечивает эффект иммунотерапии.

Назначение

Специфическая иммунотерапия (СИТ) пациентов, имеющих повышенную чувствительность к аллергенам, которые не могут быть элиминированы из окружающего быта, находятся в достаточном количестве и вызывают симптомы, обосновывающие лечение. Если больной страдает несколькими видами аллергии, то лечение проводят соответствующими аллергенами отдельно или попеременно (или индивидуальными комбинациями аллергенов). Лечение пыльцевыми аллергенами проводится вне сезона поллинииции, но в последнее время проводится круглогодичная терапия.

Способ применения, дозировка.

Проведение СИТ показано в тех случаях, когда невозможно исключить контакт сенсibilизированного больного с аллергеном. Лечение проходит под контролем врача-аллерголога.

Перед приемом аллергена следует ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного средства, проверить наименование аллергена, количество PNU/мл, срок годности.

Необходимо убедиться в целостности флаконов, а также в отсутствии мутности, инородных частиц в растворе аллергенного лекарственного средства.

Аллерген назначается для приема внутрь 1 раз в день (утром или вечером), за 30 минут до приема пищи. Для лучшего эффекта аллерген нужно как можно дольше подержать в полости рта (на языке). Надлежащее количество капель аллергена накапывают в чайную ложку. К аллергену можно добавить воды со вкусовыми добавками по выбору. Содержимое ложечки оставляют на 1-2 минуты в полости рта, не запивать, не заедать.

СИТ рекомендуется проводить по двум вариантам. После проведения СИТ следует проводить курс поддерживающей иммунотерапии.

В первом варианте курс лечения аллергеном проводят в течение 5 месяцев.

Проведение СИТ в течение 5 месяцев.

Концентрация	Количество капель в день												
1 PNU/мл	День	1	3	5	8	10							
	Кол-во капель	2	4	7	12	18							
10 PNU/мл	День	1	3	5	8	10							
	Кол-во капель	2	4	7	12	18							
100 PNU/мл	День	1	4	8	12	16	20	24	28				
	Кол-во капель	2	3	4	5	7	10	14	19				
1 000 PNU/мл	День	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
	Кол-во капель	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	17	20
10 000 PNU/мл	День	1	8	16	24	32	40	47	54				
	Кол-во капель	2	3	4	5	6	7	8	10				

При концентрации 10000 PNU/мл доводят прием до максимального количества - 10 капель. Применяется 1 раз в неделю до полного использования содержимого флакона.

Во втором варианте курс лечения проводят в течение 2 месяцев.

СИТ начинают с наименьшей концентрации аллергена (1 PNU/мл.), затем в возрастающем порядке переходят к следующим концентрациям (10, 100, 1000, 10000 PNU/мл).

Каждую новую концентрацию аллергена начинают применять всегда с одной капли в день, и каждый последующий день количество капель увеличивают на одну каплю, после достижения количества десяти капель (10-й день), на следующий день сразу же назначают одну каплю аллергена следующей, более высокой, концентрации (недопустимы интервалы между приемами аллергена с разными концентрациями).

По необходимости проводится поддерживающая иммунотерапия! В течение 3-х лет после проведенного лечения необходимо принимать 10 капель аллергена с концентрацией 10000 PNU/мл 3 раза в неделю.

Виды депонированных аллергенов для специфической аллергенной иммунотерапии: а) стандартизованные аллергенные экстракты – содержание лекарственного вещества, выраженное в единицах ЕСК.

Пыльца:

Agropyrum repens (Пырей ползучий), *Agrostis* sp. (Полевица), *Alopecurus pratensis* (Лисохвост луговой), *Anthoxanthum odoratum* (Колосок душистый), *Apera spica-venti* (Метлица обыкновенная), *Arrhenatherum elatius* (Райграс высо-

кий), *Avenastrum* sp. (Овсец), *Bromus erectus* (Кострец прямой), *Dactylis glomerata* (Ежа сборная), *Deschampsia flexuosa* (Луговик извилистый), *Festuca* sp. (Овсяница), *Holcus lanatus* (Бухарник шерстистый), *Lolium* sp. (Райграс пастбищный), *Phleum pratense* (Тимофеевка луговая), *Poa pratensis* (Мятлик луговой), *Secale cereale* (Рожь), *Trisetum flavescens* (Трищитинник жетоватый). Смесь трав I: *Arrhenatherum elatius* (Райграс высокий), *Dactylis glomerata* (Ежа сборная), *Festuca* sp. (Овсяница), *Lolium* sp. (Райграс пастбищный), *Phleum pratense* (Тимофеевка луговая), *Secale cereale* (Рожь).

Содержание лекарственных веществ может приводится в единицах стандартного качества (ЕСК). Биологическая активность 1 000 ЕСК соответствует такой активности стандарта, которая при кожном тесте, проведенном методом prick, вызывает (у случайно выбранной группы не менее чем из 20 пациентов) возникновение папул со средним диаметром 5,5 мм. Нестандартизованные депонированные аллергенные лекарственные средства из пыльцы или клещей для специфической аллергенной иммунотерапии (САИТ) – это формализованные экстракты смеси пыльцы или клещей.

Формализованные экстракты проходят преципитацию хлоридом цинка и танином. В качестве носителя применяется гидроокись алюминия, а в качестве противомикробного консервирующего вещества – фенол. Разбавляющим раствором является раствор Серенсена.

Содержание лекарственных веществ может приводится в единицах белкового азота (PNU).

1 PNU = 0,00001 мг протеинового азота в 1 мл аллергена.

Смесь трав II: *Agropyrum repens* (Пырей ползучий), *Bromus erectus* (Кострец прямой), *Deschampsia flexuosa* (Луговик извилистый).

Смесь трав III: *Lolium* sp. (Райграс пастбищный), *Phleum pratense* (Тимофеевка луговая), *Secale cereale* (Рожь).

Смесь трав IV: *Dactylis glomerata* (Ежа сборная), *Secale cereale* (Рожь).

б) Нестандартизованные аллергенные экстракты - содержание лекарственного вещества выражено в единицах PNU Пыльца

Весенняя смесь ранняя

Alnus glutinosa (Ольха черная), *Betula pendula* (Береза повислая), *Carpinus betulus* (Граб обыкновенный), *Corylus avellana* (Лещина обыкновенная), *Fraxinus excelsior* (Ясень обыкновенный), *Salix caprea* (Ива козья).

Осенняя смесь

Artemisia absintum (Полынь горькая), *Artemisia vulgaris* (Полынь обыкновенная), *Solidago Canadensis* (Золотарник канадский).

Pollinare mixtum

Agrostis sp. (Полевица), *Alopecurus pratensis* (Лисохвост луговой), *Anthoxanthum odoratum* (Колосок душистый), *Apera spica-venti* (Метлица обыкновенная), *Arrhenatherum elatius* (Райграс высокий), *Avenastrum* sp. (Овсец), *Dactylis glomerata* (Ежа сборная), *Festuca* sp. (Овсяница), *Holcus lanatus* (Бухарник шерстистый), *Lolium* sp. (Райграс пастбищный), *Phleum pratense* (Тимофеевка луговая), *Plantago lanceolata* (Подорожник ланцетолистный), *Poa pratensis*

(Мятлик луговой), *Secale cereale* (Рожь), *Trisetum flavescens* (Трищетинник желтый).

Клещи

Смесь клещей

Acarus siro, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssimus*.

100- 1 000- 10 000 ЕСК

250 - 2500 - 25 000 PNU

100-1 000- 10 000 PNU

Стандартизованные депонированные аллергенные лекарственные средства из пыльцы для специфической аллергенной иммунотерапии (САИТ) – это формализованные, прошедшие ультрафильтрацию экстракты отдельных видов пыльцы или их смеси с молекулярной массой больше, чем 5 000 дальтонов.

Формализованные экстракты проходят преципитацию хлоридом цинка и танином. В качестве носителя применяется гидроокись алюминия, а в качестве противомикробного консервирующего вещества – фенол. Разбавляющим раствором является раствор Серенсена.

Механизм действия

Аллерген специфическая аллергенная иммунотерапия (АСИТ) вмешивается в механизмы регулирования тех реакций, которые играют главную роль при возникновении аллергического заболевания. Целью воздействия является иммунная система и специфическое подавление реакции на аллергены, которыми лечится больной. Важными факторами являются: выработка специфических IgG4 антител (так называемых блокирующих антител); начальное возрастание, за которым следует постепенное снижение плазматических уровней общих и специфических IgE антител; функциональные изменения клеток, участвующих в аллергической реакции; благоприятные изменения активности Th2 и Th1 лимфоцитов с заметным смещением от выработки Th2 цитокинов к выработке Th1 цитокинов (снижение IL-4, IL-5, повышение секреции IFN-гамма). Специфическая аллергенная иммунотерапия вызывает иммунный ответ с долговременной специфической иммунологической памятью.

Показания

АСИТ рекомендована для больных, у которых клиническим течением заболевания, результатами кожных тестов и лабораторными анализами была подтверждена аллергическая реакция I типа. Лекарственное средство можно назначать взрослым и детям от 3 лет.

Противопоказания

Серьезные хронические заболевания: кардиореспираторная недостаточность, тиреотоксикоз, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая ренальная дисфункция, тяжелая форма атопического дерматита, серьезные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания, злокачественные и доброкачественные опухолевые процессы, активный туберкулез, недостаточно контролируемая противовоспалительным лечением бронхиальная астма, одновременное лечение бета-блокаторами (в том числе в глазных каплях).

Diater (Диатер) – сублингвальные лечебные аллергены (Испания), представляют собой экстракты аллергенов.

Производятся в виде спрея во флаконах С (3 мл) и флаконе D (9 мл). В зависимости от вида аллергена в составе обозначены основные компоненты:

- смеси весенних деревьев (лещины, ольхи, ясеня, березы);
- амброзия пылевых клещей (пяти видов);
- березы;
- кипариса;
- оливкового дерева;
- платана;
- тимофеевки;
- смеси трав (timoфеевки, ежи сборной, плевела, райграса);
- париетарии;
- полыни и подсолнечника;
- полыни;
- домашних животных (кошки, собаки);
- плесени (альтернaрии, кладоспориума, аспергиллуса, пенициллума – каждого вида в отдельности и в различных комбинациях);
- пищевые;
- профессиональные;
- лекарственные;
- ядов.

Показания

Аллергены сублингвальные Диатер применяют для проведения аллергено-специфичной иммунотерапии при аллергическом конъюнктивите, аллергическом рините, бронхиальной астме легкой или средней формы сезонного характера.

Нельзя применять детям в возрасте до 3 лет, беременным женщинам и мамам во время кормления грудью.

Способ применения и дозы

Применяется исключительно под язык, через полчаса после еды. Схему и дозировку приема назначает врач-аллерголог. Доза должна соответствовать стадии заболевания, а также индивидуальной реакции больного на аллерген.

Флакон нельзя переворачивать вверх дном, а применять только в вертикальном положении. Перед каждым введением аллергенов флакон следует осторожно встряхнуть.

Лечение желательно начинать, примерно, за 2-3 месяца до предполагаемого начала аллергии (к примеру, сезон палликации) и продолжать на протяжении всего периода. На ранних стадиях заболевания лечение наиболее эффективно.

Дозу можно увеличивать только в том случае, когда предыдущая доза перенеслась пациентом хорошо. В начале лечения используют флакон С с более низкой концентрацией, а лишь потом флакон D.

Поддерживающее лечение, представляет собой введение максимально переносимой дозы, следуя инструкции врача. Поддерживающую дозу принимают каждый день, обычно, на протяжении 3-5 лет.

Во время проведения лечения нужно регулярно посещать врача-аллерголога, сообщать ему обо всех изменениях в самочувствии. Также следует

не забывать, четко придерживаться инструкций и не делать никаких перерывов в лечении не проконсультировавшись с врачом.

Побочные эффекты: зуд в полости рта, ощущение дискомфорта в полости рта и горле, отек, сухость во рту, усиленное слюноотделение, тошнота, боль в животе, конъюнктивит, ринит, астма, диарея.

При приеме Диатера возможны такие негативные реакции: крапивница, потливость, ангионевротический отек гортани и лица, гипотензия, кашель, бронхоспазм, чихание, брадикардия. В редких случаях применение данного лекарственного средства может привести к проявлению таких побочных реакций, как: астения, обострение атопического дерматита, головная боль, артралгия, тошнота, миалгия, аденопатия и лихорадка,

Отпуск из аптек только по рецепту врача.

Специфическая иммунотерапия аллергических болезней рекомбинантными аллергенами

Натуральные аллергенные экстракты имеют ряд недостатков – сложность стандартизации, не всегда известная пропорция содержания как главных (мажорных), так и минорных аллергенов, невозможность точного предсказания, к какому эпитопу будут образовываться блокирующие антитела. После установления компонентного состава аллергенов выделили мажорные и минорные белки (по узнаванию иммуноглобулином E (IgE) более или менее 50% пациентов, чувствительных к данному аллергену, и в большинстве случаев - по важности роли в клинической картине). В 1988-1995 гг. с использованием генно-инженерных технологий были синтезированы рекомбинантные (r) формы аллергенов для диагностики и исследования механизмов аллергии у человека. В настоящее время для выявления сенсibilизации используют, как отдельные компоненты цельных аллергенов, так и рекомбинантные молекулы мажорных и минорных белков.

С развитием рекомбинантных технологий были детально изучены и получены не контаминированные компонентные вакцины с установленной биологической активностью, включающие множество аллергенных дериватов для усиления иммуногенности. Следующим шагом было создание рекомбинантных низкоаллергенных вакцин, которые так же, как и не модифицированные, в последние десятилетия успешно применяются в исследованиях на животных и проходят клинические испытания эффективности и безопасности специфической иммунотерапии аллергии на людях (Tscherpe A, 2017).

В исследовании (Pauli G, 2008) было показано, что рекомбинантный не модифицированный аллерген rBet v 1 для подкожной специфической иммунотерапии (СИТ) по классической схеме десенсибилизации имел такую же эффективность, как и экстракт пыльцы березы, сохранял аллергенные свойства вакцины и её возможные побочные эффекты. Для увеличения безопасности лечения разработаны (Nony E, 2015) таблетированные формы rBet v 1 с уменьшенной дозой аллергена, но даже сублингвальная СИТ требует длительного введения аллергена, высокой приверженности к лечению, может стимулировать синтез аллерген-специфических (IgE) и индуцировать оральный аллергический синдром (Durham SR, 2006).

Одной из возможностей уменьшить побочные эффекты является модификация аллергенных компонентов, направленная на снижение IgE реактивности с сохранением Т-клеточного эпитопа (Valenta R, 2016). Для этого используются методы генной инженерии рекомбинантных гипоаллергенных дериватов (синтез гипоаллергенных фрагментов, удаление В-клеточных эпитопов, замена их на Т-клеточные, включая фрагментацию или объединение молекул, точечные мутации, образование химер и мозаик) или химическая денатурация рекомбинантных аллергенов. СИТ с химически денатурированным rBet v 1 была эффективна (Klimek L, 2005), но редко применяется, вследствие сложности разработки фармацевтически приемлемых вакцин. Химическая денатурация вызывает образование высокомолекулярных агрегатов, которые сложно производить в больших количествах, а снижение IgE реактивности не всегда стабильно (Marsh DG, 1970).

Одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения модифицированного рекомбинантного аллергена березы rBet v 1 предсезонным курсом у 124 больных с поллинозом (Niederberger V, 2004) показало увеличение синтеза защитных IgG антител, снижение кожной реактивности и клиническое уменьшение симптоматики. Зарегистрировано снижение уровня аллерген-специфических IgE в сезон поллинииции. В назальном секрете 23 из 124 человек обнаружены специфические к Bet v 1 IgG1, IgG2, и IgG4, и снижение уровней IgA (Reisinger J, 2005). Однако, увеличение Bet v 1 специфических IgG коррелировало с уменьшением симптомов оральной аллергии только у 7 из 25 пациентов (Niederberger V, 2004). Замечено, что гипоаллергенные дериваты индуцируют системный ответ в поздней фазе у некоторых больных (Purohit A, 2008), что связано с Т-клеточной замедленной гиперчувствительностью (Campana R, 2010).

Другим подходом уменьшить аллергенную активность СИТ является использование пептидов с Т-клеточными эпитопами, полученными из главных аллергенов с целью формирования Т-клеточной толерантности (Valenta R, 2016). Клинические испытания такого пептида из главного аллергена кошки Fel d 1 показали эффективность терапии, в том числе длительную (Worm M, 2011). Такая СИТ требует всего лишь несколько инъекций и предохраняет от возможных поздно-фазных побочных эффектов (Haselden BM, 1999). До сих пор не ясен иммунологический механизм такого лечения, так как пептиды слишком короткие и не индуцируют образование аллерген-специфических IgG. Другой проблемой является необходимость большого количества разных пептидов, учитывая HLA-разнообразие пациентов, особенно, когда существует потребность терапии несколькими аллергенами. Кроме того, не все пептиды легко синтезировать с использованием генно-инженерных технологий, существуют проблемы с их растворимостью и агрегацией. Но так как пептиды из Т-клеточных эпитопов не индуцируют IgE сенсibilизацию, они могут применяться в качестве превентивного лечения клинически проявляющейся аллергии (Valenta R, 2012).

Еще одна разновидность алерговакцин содержит В-клеточные эпитопы длиной 20-40 аминокислот и состоит из пептидов, не вызывающих образование IgE, хотя и полученных из IgE-связывающих сайтов главных аллергенов (Focke

М, 2001). Чтобы сделать эти пептиды иммуногенными и стимулирующими образование IgG, которые блокируют связывание IgE с причинным аллергеном, их соединяли с белком, не имеющим отношения к аллергенам, например, к гемоцианину, VP1 белку риновируса человека 14 типа (Edlmayr J, 2009), PreS белку (средний и малый поверхностный протеин) гепатита В человека (Niespodziana K, 2011). Такие В-клеточные вакцины более безопасны (значительно снижена аллергенная активность), могут продуцироваться в *Escherichia coli*, что удобно для фармацевтической промышленности, и вводиться в высоких дозах. Вследствие высокой иммуногенности, обусловленной связанным белком, требуют всего лишь нескольких инъекций, что очень удобно для больных. Кроме того, они вызывают синтез дополнительных вирус-нейтрализующих антител (Edlmayr J, 2009, Niespodziana K, 2011).

Опубликованы (Zieglmayer P, 2016) результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования СИТ пылью трав с использованием рекомбинантной вакцины BM32, включающей поверхностный PreS протеин вируса гепатита В, в качестве иммуногенного компонента и аллергены Phl p 1, 2, 5, 6 тимотеи у 68 испытуемых. Общий уровень назальных симптомов снизился, глазных симптомов и кожных тестов уменьшался дозозависимо, зарегистрирована только одна легкая системная реакция. BM32 индуцировала значительный прирост IgG, но не IgE специфических иммуноглобулинов.

Параллельно проходят испытания сублингвальные модифицированные вакцины из рекомбинантных аллергенов. Новейшее исследование (Kinaciyan, T., 2018) сублингвальной СИТ с главным аллергеном яблока rMal d 1 при перекрестной пищевой аллергии на яблоко и пыльцу березы, в сравнении с терапией rBet v 1, показало обнадеживающие результаты. В одноцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 60 участников с аллергией на березу и яблоко получали ежедневно плацебо или 25 мг rMal d 1 или 25 мг rBet v 1 в течение 16 недель. Эффективность оценивалась в сублингвальном провокационном тесте со стандартной дозой (1.6, 3.13, 6.25, 12.5, 25, и 50 мг) rMal d 1 до и после СИТ. Дополнительно оценивались аллерген-специфические IgE и IgG4. Тяжелых или системных реакций на терапию не зарегистрировано. 14 (70%) человек из 20 пролеченных rMal d 1 смогли перенести более высокую дозу рекомбинантного аллергена при провокации после проведенной СИТ, причем 5 (25%) из 20 участников перенесли максимальную дозу rMal d 1 (общая суммарная доза 98.8 мг) и 20 г свежего яблока. У 2 (10%) участников симптомы оральной аллергии возникли на более низкой дозе и у 4 (20%) – на той же дозе, что и до лечения. Таким образом, ежедневное сублингвальное применение 25 мг rMal d 1 на протяжении 16 недель было безопасным и улучшало переносимость яблок в сравнении с плацебо. Среди 16 участников с пищевой аллергией на яблоко и аллергией на пыльцу березы, пролеченных rBet v 1, средних статистических различий в результатах провокационного сублингвального тестирования с аллергеном яблока до и после СИТ не получено (у 7 – улучшилось, у 6 – ухудшилось, у 3 – не изменилось), как и в контрольной группе. СИТ с rMal d 1 вызывало рост rMal d 1 – специфических IgG4 ($P < 0,001$), но не влияло на уровень rBet v 1 – специфических IgE или IgG4 и rMal d 1 специфических IgE. То-

гда как СИТ с rBet v 1 индуцировало синтез IgE и IgG4, специфичных к обоим аллергенам, причем в большем количестве, чем у пациентов, пролеченных rMal d 1 или плацебо.

Lais Grass (Лайс Грасс, Lofarma S.r.L., Италия)

Химически модифицированная смесь аллергенов (мономерный аллергоид) злаковых трав (бухарник шерстистый 33%, тимopheевка луговая 33%, мятлик луговой 33%).

Схема лечения

За 2 месяца до начала сезона цветения и во время него.

Принимать таблетки следует, по возможности, натошак, рассасывать под языком до полного растворения (1-2 минуты), слюну проглотить.

Фаза определения максимальной терапевтической дозы:

1-й день – 1 табл. (300 АЕ), 2-й день – 2 табл. (600 АЕ),

3-й день – 3 табл. (900 АЕ), 4-й день – 4 табл. (1200 АЕ).

Lais Grass D. (Лайс Дерматофагоидес)

Химически модифицированная смесь аллергенов (мономерный аллергоид) клещей домашней пыли (Dermato- phagoides pteronyssinus 50%, Dermatophagoidesfarinae 50%).

Схема лечения

Лечение круглогодичное.

Принимать таблетки следует, по возможности, натошак, рассасывать под языком до полного растворения (1-2 минуты), слюну проглотить.

Фаза определения максимальной терапевтической дозы:

1-й день – 1 табл. (300 АЕ), 2-й день – 2 табл. (600 АЕ), 3-й день – 3 табл. (900 АЕ), 4-й день – 4 табл. (1200 АЕ).

Фаза лечения: по 1 табл. (1000 АЕ) от 2 до 5 раз в неделю по усмотрению врача.

Сегодня для СИТ продолжают применяться водно-солевые экстракты. Использование молекулярных, в том числе рекомбинантных технологий, дает дополнительную информацию и делает диагностику более точной. Использование молекулярных аллергенов для лечения и профилактики аллергических заболеваний активно исследуется и расширяется (табл. 9.1-9.5).

Таблица 9.1. Аллергены лечебные для приема сублингвально

Н-АЛ лечебный «Весенняя смесь ранняя» Аллергены деревьев: березы европейской белой, ольхи европейской, лещины (европейский орех), европейского граба, европейского ясеня, ивы козьей	Комплект 1 (для основного и поддерживающего курса АСИТ): 1; 10; 100; 1000; 10000 PNU/мл, флакон 9 мл N 6. Комплект 2 (для поддерживающего курса АСИТ): 10000 PNU/мл, флакон 9 мл N 1
Н-АЛ лечебный «Осенняя смесь пыльцевая» Аллергены трав пыльцевые: полыни горькой, полыни обыкновенной (чернобыльника), золотарника канадского	
Н-АЛ лечебный «Смесь трав 1» Аллергены трав пыльцевые: райграса французского, ежи сборной, овсяницы, плевела, ржи посевной, тимopheевки луговой	
Н-АЛ лечебный «Смесь клещей»	

Аллергены клещей: <i>Acarus siro</i> , <i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i>	
Н-АЛ лечебный «Смесь плесеней наружных» Аллергены грибов и дрожжей: <i>Alternaria</i> spp., <i>Cladosporium</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Chrysomya sitophila</i> (<i>Monilia</i>)	Комплект 1 (для основного и поддерживающего курса АСИТ): 0,1; 1; 10; 100; 1000 PNU/мл, флакон 9 мл N 6.
Н-АЛ лечебный «Смесь плесеней домашних» Аллергены грибов и дрожжей: <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Penicillium</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Rhizopus</i> spp.	Комплект 2 (для поддерживающего курса АСИТ): 1000 PNU/мл, флакон 9 мл N 1

Таблица 9.2. Лекарственные средства для АСИТ «Stallergenes», Франция

Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (березы, ольхи, граба, орешника), суспензия для подкожного введения	Начальный курс	0,01 ИР*/мл – флакон 5 мл N 1, 0,1 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 1 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 10 ИР/мл – флакон 5 мл N 1
	Поддерживающий курс	10 ИР/мл – флакон 5 мл N 1
Сталораль «Аллерген пыльцы березы», капли для подъязычного применения	Начальный курс	10 ИР/мл – флакон 10 мл N 1, 300 ИР/мл – флакон 10 мл N 2, дозаторы – 3 шт.
	Поддерживающий курс	300 ИР/мл – флакон 10 мл N 2, дозаторы – 2 шт.
Сталораль «Аллерген клещей домашней пыли» (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> в равных пропорциях), капли для подъязычного применения	Начальный курс	10 ИР/мл – флакон 10 мл N 1, 300 ИР/мл – флакон 10 мл N 2, дозаторы – 3 шт.
	Поддерживающий курс	300 ИР/мл – флакон 10 мл N 2, дозаторы – 2 шт.
Алюсталь «Аллерген клещей домашней пыли» (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> в равных пропорциях), суспензия для подкожного введения	Начальный курс	0,01 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 0,1 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 1 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 10 ИР/мл – флакон 5 мл N 1
	Поддерживающий курс	10 ИР/мл – флакон 5 мл N 1
Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав» (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая в равных пропорциях), суспензия для подкожного введения	Начальный курс	0,01 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 0,1 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 1 ИР/мл – флакон 5 мл N 1, 10 ИР/мл – флакон 5 мл N 1
	Поддерживающий курс	10 ИР/мл – флакон 5 мл N 1
Оралейр «Аллергены трав пыльцевые» (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая в равных пропорциях), таблетки для подъязычного применения	Начальный курс	100 ИР/табл. – 3 шт. блистер, 300 ИР/табл. – 28 шт. блистер
	Поддерживающий курс	300 ИР/табл. – 30 шт. в одном или в трех блистерах

Таблица 9.3. Аллергоиды для АСИТ «Lofarma», Италия

Лайс Грасс	Начальный курс	300 АЕ*/табл. N 10 (1 блистер), 1000 АЕ/табл. N 30 (3 блистера)
	Поддерживающий курс	1000 АЕ/табл. N 30 (3 блистера)
Лайс Дерматофагоидес	Начальный курс	300 АЕ/табл. N 10 (1 блистер), 1000 АЕ/табл. N 30 (3 блистера)
	Поддерживающий курс	1000 АЕ/табл. N 30 (3 блистера)

*АЕ – Аллергенная единица, единица стандартизации компании «Лофарма». 1 АЕ эквивалентна 1/40 провоцирующей дозы соответствующего немодифицированного аллергена, оцениваемая по назальному провоцирующему тесту добровольцев, сенсibilизированных к воздействию этих аллергенов.

Таблица 9.4. Сравнительные характеристики лекарственных средств для лечения аллергии на пыльцу луговых трав

Микст аллергенов из пыльцы луговых трав		Микст аллергоида пыльцевого ежи, овсяницы и тимофеевки для лечения	Смесь трав I «Аллергены трав пыльцевые»	Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав»	Оралейр «Аллергены трав пыльцевые»	Лайс Грассе
Производитель	ФГУП НПО «Микроген», Россия	ФГУП НПО «Микроген», Россия	«СеваФарма», Чехия	«Сталлержен», Франция	«Сталлержен», Франция	«Лофарма», Италия
Консервант	Фенол	Нет	Фенол	Фенол	Нет	Нет
Действующее вещество	Аллерген	Аллергоид	Аллерген	Аллерген	Аллерген	Аллергоид
Структура молекул	Полимер	Полимер, модифицированный формальдегидом	Полимер	Полимер	Полимер	Мономер
Стандартизация	Содержание белкового азота (характеризует общее содержание белка в препарате) PNU/мл	Содержание белкового азота (характеризует общее содержание белка в препарате) PNU/мл	Содержание белкового азота (характеризует общее содержание белка в препарате) JSK/мл	Индекс реактивности (характеризует мажорный антиген) ИР/мл	Индекс реактивности (характеризует мажорный антиген) ИР/мл	Аллергенная единица (характеризует антигенную детерминанту) АЕ/мл
Способ применения	Инъекции	Инъекции	Сублингвально (капли)	Инъекции	Сублингвально (таблетки)	Сублингвально (таблетки)
Приготовление растворов с различной концентрацией пре-	Требуется	Требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется

парата для применения						
Постановка кожных проб перед применением	Обязательна	Обязательна	Нет необходимости	Нет необходимости	Нет необходимости	Нет необходимости
Начало лечения	Не позднее, чем за 1,5 мес. до начала цветения	В любое время года кроме сезона цветения	В любое время года	За 3-4 мес. до начала сезона цветения	За 4 мес. до начала сезона цветения	За 2 мес. до начала сезона цветения
Лечение в сезон цветения	Прекращают	Прекращают за 1-2 нед. до начала цветения	Круглогодичное	Продолжают до окончания сезона	Продолжают до окончания сезона	Продолжают до окончания сезона
Усвояемость	Быстро, есть риск анафилактических реакций	Крупная белковая молекула плохо усваивается	Медленно, частично разрушается в ЖКТ	Медленно (за счет адьюванта)	Медленно (за счет адьюванта)	100% Медленно, не разрушается ферментами ЖКТ
Побочные эффекты	Возможны	Возможны	Возможны	Возможны	Возможны	Крайне редки
Удобство применения	Строго медицинским персоналом	Строго медицинским персоналом	Пациентом на дому в соответствии с указаниями врача	Строго медицинским персоналом	Первую таблетку под наблюдением врача, в дальнейшем – на дому в соответствии с указаниями врача	Пациентом на дому в соответствии с указаниями врача
Удобство хранения и транспортировки	от +2°C до +8°C	от +2°C до +8°C	от +2°C до +8°C	от +2 °C до +8°C	не выше +25°C	не выше +25°C
Срок годности	2 года	2 года	2 года	1,5 года	3 года	3 года
Возраст вакцинируемых	В соответствии с приказом МЗ РФ от 04.11.2002 г. «О совершенствовании аллергологической помощи детям в РФ»		Взрослые и дети с 3 лет	Взрослые и дети с 5 лет	Взрослые и дети с 5 лет	Взрослые и дети с 5 лет

Таблица 9.5. Молекулярные аллергены для выявления сенсibilизации

Подозрение на аллергию (определение специфических IgE) (PHADIA 250)
Фадиаатоп для взрослых (Phadiatop): смесь наиболее распространенных ингаляционных аллергенов трав, пыльцы деревьев и кустарников, пушных животных, клещей и плесени
Фадиаатоп детский (Phadiatop infant): смесь наиболее распространенных аллергенов пыльцы, пушных животных, плесени, клещей домашней пыли, белок яйца, молоко, рыба, пшеница, арахис, соя
К смеси пищевых продуктов (белок яйца, молоко, рыба, пшеница, арахис, соя)
Компоненты аллергенов животных, птиц, насекомых (определение специфических IgE) (PHADIA 250)
Компонент rFel d 1 Кошка Felis domesticus (утероглобин кошки)
Компонент nFel d 2 Альбумин сыворотки кошки Felis domesticus (перекрестно-реактивный компонент (молоко, мясо))
Компонент rFel d 4 Кошка
Компонент rCan f 1 собаки (липокалин)
Компонент rCan f 2 собаки (липокалин)
Компонент rCan f 3 альбумин сыворотки собаки
Компонент rCan f 5 собаки (простатический каликреин)
Компоненты аллергенов пищевых продуктов (определение специфических IgE) (PHADIA 250)
Кональбумин куриного яйца Gal d 3
Лизоцим куриного яйца Gal d 4
Овальбумин куриного яйца Gal d 2
Овомукоид куриного яйца Gal d 1
Альфа-лактальбумин Bos d 4
Бета-лактоглобулин Bos d 5
Бычий сывороточный альбумин Bos d 6
Казеин Bos d 8
Компонент Alpha-Gal бычий тиреоглобулин (красное мясо, субпродукты)
Компонент nGly m 5 бета-конглицинин сои
Компонент nGly m 6 глицинин сои
Компонент rPen a 1 тропомиозин креветок Penaeus aztecus
Компонент rGad c 1 парвальбумин трески
Компонент rAha h 1 арахиса
Компонент rAha h 2 арахиса
Компонент rAha h 3 арахиса
Компонент nCor a 8 лесной орех
Компонент rPru p 3 LTP персика
Компонент пшеницы rTri a 19 Омега-5-глиадин
Компонент nOle e 1 оливы (маслиновые: олива, ясень, сирень, жасмин)
Компоненты аллергенов пыльцы растений (определение специфических IgE) (PHADIA 250)
Компонент амброзии Amb a 1
Компонент березы Bet v 1 (белок PR-10)
Компонент Bet v 6 (букоцветные: Береза, Ольха, Орешник, Граб, Дуб, Каштан)
Компоненты Bet v 2 профилин, Bet v 4 полкальцин (перекрестно-реактивные компоненты в пыльце трав и деревьев)
Компонент полыни Art v 1
Компонент полыни Art v 3
Компоненты Phl p 1 и Phl p 5 (злаковые: тимopheевка, мятлик, райграсс, ежа, овсяница, колосок, овес, бухарник, рожь, просо, кукуруза)
Компонент постенницы Par j 2

Компонент солянки Sal k 1
Компоненты аллергенов пыли, плесени (определение специфических IgE) (PHADIA 250)
Компонент rAsp f 1 плесневого грибка <i>Aspergillus fumigatus</i>
Компонент rAsp f 2 плесневого грибка <i>Aspergillus fumigatus</i>
Компонент rDer p 1 клеща домашней пыли <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Компонент rDer p 2 клеща домашней пыли <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Компонент rDer p 10 тропомиозин клеща домашней пыли <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Компоненты латекса (определение специфических IgE) (PHADIA 250)
Компонент rHev b 5 латекса
Компонент rHev b 6.02 латекса

10. Противорецидивная неспецифическая иммунотерапия

Внутрикожная многоточечная аутосеротерапия и аутосерогистамино-терапия относится к методам неспецифической иммунотерапии. Сыворотку крови получают в период обострения или после провокации (кожные пробы и др.). С одной стороны, в аутосыворотке имеются IgE-антитела, на которые могут возникать антиидиотипические антитела, с другой – медиаторы и цитокины. Введение аутосыворотки внутрикожно при гиперергических реакциях позволяет «десенсибилизировать» организм к биологически активным веществам, а также активизировать системы их инактивации. Эффективность курсов внутрикожной аутосеротерапии доказана при бронхиальной астме, аллергическом рините, поллинозе, холодовой и других видах крапивниц.

Внутрикожная аутосерогистаминотерапия: к аутосыворотке добавляют 0,01% раствор гистамина, что усиливает эффективность лечения.

Показания к применению

Проведение десенсибилизирующей терапии пациентов с аллергическими заболеваниями (различные виды хронической крапивницы, поллинозы, бронхиальная астма, аллергические риниты, атопический дерматит и др.) как при одновременном применении фармакотерапии, так и без нее: рецидивирующие и хронические формы аллергии, профессиональная лекарственная аллергия медицинских работников и фармацевтов. Проводят два курса аутосеротерапии с перерывом 6 мес. – 1 год:

Код по МКБ-10: Крапивница: L50.0. Аллергическая крапивница; L50.1. Идиопатическая крапивница; L50.2. Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры; L50.3. Дермографическая крапивница; L50.4. Вибрационная крапивница; L50.5. Холинергическая крапивница; L50.6. Контактная крапивница; L50.8. Другая крапивница; L50.9. Крапивница неуточненная; L56.3. Солнечная крапивница. Аллергический ринит: J30.1. Аллергический ринит, вызванный пылью растений; J30.2. Другой сезонный аллергический ринит; J30.3. Другие аллергические риниты; J30.4. Аллергический ринит неуточненный. Атопический дерматит: L20. – атопический дерматит; L20.8. – другие атопические дерматиты; L20.9. – атопический дерматит неуточненный. Бронхиальная астма: J45.0. Аллергическая (аллергический бронхит, атопическая, экзогенная аллергическая; J45.1. Неаллергическая; J45.8. Смешанная (уточняется сочетание форм); J45.9. Неуточненная астма.

Инструкция по применению МЗ РБ 2014, рег. номер 047-0614 «Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний».

Инструкция по применению МЗ РБ 2016, рег. номер 060-1018 «Метод вторичной медицинской профилактики бронхиальной астмы у детей».

Histaglobulin (Гистаглобулин, Гистаглобин, Гистадесталь) – представляет собой комбинированное лекарственное средство, состоящий из гистамина гидрохлорида и нормального человеческого иммуноглобулина (0,0001 мг и 6 мг соответственно), ампулы по 2 или 3 мл. Вводят подкожно, начиная с 0,5-1 мл, с интервалом 2-4 дня, затем дозу увеличивают до 2-3 мл и делают 4-10

введений. При введении лекарственного средства в организме вырабатываются противогистаминные антитела и повышается способность сыворотки инактивировать свободный гистамин. Подавляет высвобождение гистамина из тучных клеток за счет угнетения IgE-опосредованной реактивности базофилов. В случае необходимости курс лечения можно повторить через 2 недели и позже.

11. Профилактика аллергии

Первичная профилактика подразумевает предотвращение развития аллергии и должна проводиться до и во время беременности, включая исключение курения, устранение потенциальных аллергенов воды, пищи, воздуха. Грудное вскармливание как минимум до 4-5-го месяца – важнейший фактор предотвращения аллергии при условии исключения матерью агентов, провоцирующих у нее аллергию. Беременным, кормящим матерям и детям с высоким риском развития экземы и атопии рекомендуется принимать пробиотики. Вторичная профилактика направлена на элиминацию аллергенов у сенситизированных лиц и проводится согласно формам аллергии. Третичная профилактика рецидивов аллергических заболеваний включает предотвращение их рецидивов и прогрессирования аллергии. Важным методом в этом является аллергенспецифическая иммунотерапия.

В случаях, если пациенту из группы риска требуется срочное проведение исследования с применением рентгенконтрастного вещества, или возникает необходимость использования потенциально опасного лекарственного средства, рекомендуемая схема срочной премедикации такова:

- ввести 200 мг гидрокортизона внутривенно (60 мг преднизолона) непосредственно перед использованием препарата, а затем каждые 4 часа до окончания процедуры;
- ввести 2 мл 1% дифенгидрамина или 2 мл 0,1% клемастина внутримышечно за 1 час до введения лекарственного средства или перед его введением;
- до введения ЛС сделать ингаляцию сальбутамола (или дать таблетку перорально) или беротека при наличии в анамнезе бронхоспазма;
- использовать неионные низкоосмотические РКВ (омнипак, омнискан и др.).

Проведение плановой профилактики сводится к назначению ГКС (преднизолона в дозе 30-60 мг или дексаметазона 4-8 мг) за 13, 7 и 1 час до манипуляции, антигистаминного лекарственного средства первого поколения (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин) – за 7 часов и за 1 час до манипуляции. Пациентам, имевшим в анамнезе бронхоспазм, добавляют ингаляции β -2 агонистов короткого действия (сальбутамол, беротек) по 2 вдоха за 1 час до манипуляции.

Также есть профилактика по Йегеру, которую он проводил пациентам с непереносимостью йода в анамнезе при необходимости применения йодконтрастных средств или йодсодержащих лекарственных средств, она включала: предварительное внутримышечное введение преднизолона в дозе 50 мг через каждые 6 часов, первое введение проводилось за 18 часов; внутримышечное введение антигистаминного лекарственного средства за 1 час до применения йодсодержащего диагностического или лекарственного средства.

Премедикация по Паттерсону:

Плановая

1. Преднизолон per os 50 мг за 13, 7, 1 час до введения РКВ.

2. Дифенгидрамин в/м или per os 50 мг за 1 час.

3. Сальбутамол per os 4 мг за 1 час.

Экстренная

1. Гидрокортизон 200 мг в/в непосредственно перед введением РКВ, а затем каждые 4 часа до окончания исследования.

2. Дифенгидрамин 50 мг в/м непосредственно перед исследованием или за 1 час до введения РКВ.

3. Сальбутамол per os 4 мг непосредственно перед исследованием или за 1 час до введения РКВ.

Перед плановым оперативным вмешательством премедикация по Йегеру/Паттерсону в модификации кафедры клинической иммунологии и аллергологии ВГМУ: за 13, 7, 1 час до операции (диагностической процедуры) ввести 60 мг преднизолона внутримышечно (в среднем 1мг/кг). Параллельно за 7 и 1 час ввести внутримышечно клемастин 0,1% 2 мл (для детей в возрастной дозировке). **В РБ такая плановая премедикация утверждена Витебским облздравом, приказ №596 от 14.06.2010, приложение 1.**

12. Доказательная медицина в практике врача аллерголога-иммунолога

В последнее время термин «доказательная медицина» (ДМ) часто используется в теории и практике врача, в том числе аллерголога-иммунолога. Многие врачи и даже ученые не понимают его и верят на слово, что если лекарственное средство или метод диагностики считается эффективным с точки зрения ДМ, то только его и нужно назначать, применять в своей клинической практике. Это - не совсем так!

ДМ – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности для использования в интересах больных.

Принципы доказательной медицины использовались разными цивилизациями в виде передачи знаний, методов диагностики, рецептов для лечения болезней со времен Древнего Китая, Древнего Египта (1500 лет до н.э.), Гиппократ (Греция, V-IV в. до н. э.), Галена (Рим, около 130-200 г. н. э.), Авиценны (примерно 980-1032) и др. **Мудров** Матвей Яковлевич (1776 – 1831) один из основателей русской терапевтической школы, первый директор медицинского факультета Московского университета, впервые в России ввел опрос больного и составление истории болезни, разработал схему клинического исследования и лечения больного – « ... лечить больного, а не болезнь...» - это основы ДМ!

Термин: *ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА (Evidence-based medicine* в англоязычном варианте) был предложен канадскими специалистами университета Мак-Мастера в 1990 году. Но еще ранее, в 1960-е годы **Генрик Вульф** ввел понятие: «РАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПРАКТИКА» - по его определению ДМ – есть разновидность медицинской практики, отличающаяся сознательным и последовательным применением в ведении больного только тех вмешательств, эффективность которых доказана в доброкачественных исследованиях, манипуляциях и применении лекарственных средств!

В основе современных принципов доказательной медицины - лежит проверка эффективности и безопасности методик диагностики, профилактики и лечения.

Однако, чтобы проверить эффективность, безопасность диагностики, лечения, профилактики применяется целая группа методов анализа, включающих в себя, и эмпирические, и математические, статистические методы и др. Зачастую отдается предпочтение, какой-то группе методов, в ущерб другим. Все это является практикой доказательной медицины, которая используется по-разному, в интересах различных лиц и групп.

Изначально всем врачам и, особенно, врачам аллергологам-иммунологам, нужно знать главное, что:

под практикой доказательной медицины понимают -
использование данных, полученных из клинических исследований

в повседневной клинической работе врача - а не только и не столько рандомизированного исследования, что часто забывается «любителями ДМ»!

В большинстве стран ЕС и США стали общепризнанными правила проведения клинических исследований:

- **изложенные в стандарте GCP (*Good Clinical Practice*)**,
- **правила производства лекарственных средств (стандарт GMP)**;
- **правила выполнения лабораторных исследований (стандарт GLP)**.

Созданные, правила, однако, далеко не всегда соответствуют практике ДМ.

Международные фармакологические корпорации и группы производителей лекарственных средств, диагностических средств и приборов, контролируют любую новую сторону медицинской практики или ее законодательного регулирования в разных странах для увеличения продаж своих препаратов и другой продукции медицинского назначения. При этом широко используют идеи **доказательной медицины** в двух основных направлениях:

- контроль на процесс создания **доказательств** (прежде всего – на клинические испытания) – широко распространяется на все страны с помощью **сети правил GCP GMP, GLP (в том числе, с помощью коррупции)**;
- влияние на мышление и применение **практическими врачами** препаратов, средств, методов «доказательной медицины» – с помощью **рекламы**: это регламентация содержания рекламы в медицинских журналах – утверждения со ссылками на научные исследования, клинические испытания, ссылки на мета-анализы. в т.ч. на неопубликованные производителем.

Таким образом, реклама становится «доказательной»! (касается и действующих и недействующих препаратов, лекарственных средств, диагностических препаратов, методов диагностики и лечения и пр.).

ДМ в своем принципе – это хороший инструмент против создания псевдолекарств и методов диагностики, лечения аллергических и иммунодефицитных заболеваний, однако, имеет, как и все оружие, обоюдоострые стороны, имеющие и **негативный** характер применения:

- в усилении влияния на процесс создания доказательств (прежде всего – на клинические испытания по 2-3-4-х плацебо, контролируемых исследований), создания доказательной базы и пр.
- влияние на процесс понятия доказательств практическими врачами.
- отрицании: сама постановка диагноза заболевания и назначения лечения является сочетанием принятого клинического решения к конкретному больному: в основе которого всегда **2 принципа**:
 - Принцип причинно-следственной зависимости, который необратим и является основой традиционной медицины;
 - Принцип достаточного основания (Аристотель, Лейбниц), известный как бритва Оккама (Уильяма Оккама 1285-1349): **"То, что можно объяснить посредством меньшего, не следует выражать посредством большего"** (*Frustra fit per plura quod potest fieri per pauciora*), который сегодня

является методом научной критической мысли. В клинической медицине эти два принципа – основа патофизиологического анализа, который: изучает и описывает конкретные причины, механизмы и общие закономерности возникновения, и развития заболеваний, формулирует принципы и методы их диагностики, лечения и профилактики.

Надо понимать, что на современном этапе развития науки, принципы доказательной медицины, основанные на рандомизированном исследовании, часто вступают в конфликт с фармакогенетикой и фармакогеномикой!

Рандомизированное контролируемое испытание (рандомизированное контролируемое исследование, РКИ) — тип научного (часто медицинского) эксперимента, при котором его участники случайным образом делятся на группы, в одной из которых проводится исследуемое вмешательство, а в другой (контрольной) применяются стандартные методики или плацебо.

Рандомизированные контролируемые испытания проводятся с середины XX века. При анализе результатов РКИ используются статистические методы, определяющие научную обоснованность получаемых выводов. **РКИ** наиболее оптимально для оценки эффективности лечения и имеет низкую вероятность возникновения систематической ошибки.

Эталонным дизайном клинических исследований являются рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования, при которых рандомизация осуществляется тайно, а контрольная группа получает плацебо, не отличимое от исследуемого вмешательства! **Недостатками РКИ** являются сложность осуществления и невозможность распространения результатов на некоторые популяции, а также практическая (техническая) невозможность применять принципы **персонализированной медицины, фармакогенетики и фармакогеномики во многих исследованиях! Кроме того, никакие слепые исследования на людях, не могут исключить эффект плацебо – никогда!!!**

В практической работе врача аллерголога - иммунолога происходит настоящая битва реклам, схем диагностики и лечения: есть оценка иммунного статуса – нет оценки иммунного статуса, есть алергодиагностика – нет алергодиагностики, есть иммуномодуляторы – нет иммуномодуляторов, есть иммунотерапия – нет иммунотерапии, есть гомеопатия, Бад – нет гомеопатии, Бад. Это, как качели на которые давят с разных сторон – реклама, самореклама, международные производители диагностических и фармацевтических препаратов, средств медицинского назначения, а также, терминологическое противостояние (может особенности лингвистические, понятийные и пр.) медицинских школ Запада, Востока, Севера, Юга, госполитики и пр.

Решение вопроса для врача аллерголога-иммунолога, а в принципе любого врача – в индивидуальном подходе к больному!!!

Оценка иммунного статуса в рамках иммунодиагностики назначается индивидуально; обязательно при планировании применения иммунотерапевтических препаратов и методов лечения, в том числе аллергических заболеваний!

Алергодиагностика назначается индивидуально в рамках иммунодиагностики, при этом, **in vivo**, только в период ремиссии в периоде отмены антигистаминных и противомедиаторных средств; **in vitro** диагностика может применяться и в острый период и в ремиссию, также на фоне приема противомеди-

аторных средств (в острый период обязательно применять **клеточные методы аллергодиагностики**).

Многие молодые врачи, и даже ученые специалисты (и не только молодые), особенно, прошедшие обучение в школах Западной медицины, в корне отрицают наличие доказательной медицины **эмпирического** происхождения. Более того, навешивают ярлык эмпирической медицины, которая, по их мнению, является недоказательной, отрицая при этом опыт тысячелетий развития медицины! При этом, не замечая, совершают ту самую **систематическую ошибку**, от которой старались уйти с помощью рандомизированного исследования, а также отвергают эффект плацебо, который нужно учитывать и использовать в практике врача-иммунолога-аллерголога. Они же отрицают наличие такого класса препаратов, как иммуномодуляторы, методов и принципов иммунотерапии, хотя они используются и в Западной и Восточной медицине. Нужно понимать, что это всего-то – вопрос терминологии! Школа иммунотерапии и иммунопрофилактики – это школа Советского Союза, РФ, РБ, Восточной Европы и Республик, входящих в состав СССР, оставивших свой яркий след в мировой истории науки!

Пример, арбидол – разработка еще школы СССР с точки зрения ДК медицины, использующий принцип рандомизированного исследования, не доказателен был 30-40 лет – сейчас введен в протоколы США по профилактике и лечению гриппа, планируется и по вирусу Зика и др. вирусных инфекций: считается, что Арбидол (умифеновир) является противовирусным препаратом широкого спектра действия против ряда вирусов, включая грипп, лихорадку Эбола, гепатит В и гепатит С. **Механизм действия:** арбидол образует надмолекулярные структуры при взаимодействии с селективными аминокислотными остатками белков (фенилаланин, тирозин, триптофан). Так нарушается в жизненный цикл вирусов, включая прикрепление вируса к клеткам, слияние вирусных и клеточных мембран во время записи вируса, клатрин-опосредованный эндоцитоз, репликация вируса на внутриклеточном уровне. Основное действие – на вирусные гликопротеины для предотвращения слияния вирусных мембран с эндосомальными мембранами (блок конформации белков гемагглютинина). **Клинически – в высоких дозах (800мг и более) для лечения гриппа и др. вирусных заболеваний. В низких дозах - профилактика и иммуномодуляция!!!**

Иммунофармакология – наука о структуре, механизмах действия, побочных эффектах, биотрансформации и элиминации иммунотерапевтических средств (ИТС). Важнейшее отличие ИТС от других лечебных препаратов, - высокий тропизм и родство к клеткам СИ.

Иммунотропность определяется специфическим связыванием вещества с рецепторами, медиаторами клеток системы иммунитета и изменением при этом их функции, а также патогенами, влияющими на них.

Чем специфичнее и сильнее связывание, тем в большей степени иммунотропен препарат. Хотя большинство лекарств опосредованно влияют на СИ, не все они удовлетворяют этому требованию, поэтому не относятся к ИТС. С другой стороны, многие ИТС действуют не только на СИ, но и на другие клетки и

ткани и вызывают даже осложнения. Это касается как иммунодепрессантов, так и иммуномодуляторов. Наиболее избирательными ИТС являются антигены, аллергены и антитела, которые **специфично модифицируют иммунный ответ** к конкретному агенту.

Иммунотерапия (ИТ) – способы лечения заболеваний путем различных воздействий на систему иммунитета (СИ). **Отсутствует понятие в классической Западной медицине!**

Врачу аллергологу-иммунологу и врачам всех специальностей

- В современном мире стираются понятия между правдой и неправдой, технологии подавляют индивидуальность, заставляют идти в общем строю понятий, алгоритмов принятия решений, поведения (те же самые протоколы лечения – палка о двух концах – никакой инициативы и прогресса), – это удобно, **но:**
- **Эта модель жизни не для врачей и ученых!**
- **Врач иммунолог-аллерголог должен быть критичен, самокритичен, не доверять слепо рекламе препаратов в СМИ, интернете, даже в рандомизированных исследованиях научных международных журналов (по-крайней мере не всех), использовать свой практический опыт и своих коллег в диагностике и лечении больных, не отвергая опыта предыдущих поколений, но, обязательно, стремиться их превзойти: найти свой путь!!!**

Учебное издание

**Новиков Дмитрий Кузьмич,
Новиков Павел Дмитриевич,
Янченко Владимир Вилиянинович и др.**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

Пособие

Компьютерная верстка И.В. Семенова, Романовская Л.М.
Корректор В.В. Янченко

Подписано в печать _____ г. Формат бумаги 64x84 1/16.
Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. ____
Уч. изд. л. ____ Тираж ____ экз. Заказ № ____.
Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013
пр. Фрунзе, 27, 210026, г. Витебск